

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA



Título del TFG: Abilify Maintena en comparación con antipsicóticos orales diarios en el Área Sanitaria de Vigo.

AUTOR/A: Comendador Morales, Alba.

TUTOR/A: Carrera Machado, Homero Indalecio.

COTUTOR/A 1: Olivares Díez, José Manuel.

Departamento: Psiquiatría.

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria: Junio 2020

RESUMEN

Introducción: Los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada forman parte del tratamiento de la esquizofrenia, con muy buenos resultados. El objetivo de este trabajo es comprobar si en el Área Sanitaria de Vigo, el cambio de antipsicótico oral a Abilify Maintena muestra una reducción en la tasa de hospitalización a través de una mayor adherencia al tratamiento, mejorando los resultados en la funcionalidad de los pacientes con esquizofrenia y reduciendo los costes sanitarios asociados, que representen una parte significativa de carga económica en el tratamiento de estos pacientes.

Método: Se realiza un estudio no intervencionista, observacional, longitudinal y retrospectivo, evaluando diferentes variables en una muestra de 20 pacientes antes y después de la introducción de este tratamiento.

Resultados: Tras el periodo de un año se observa una reducción significativa del número de fármacos asociados al paciente. Respecto al número de hospitalizaciones, pasa de un 1,75 a 0,25 veces/año, y el número de visitas a urgencias se reduce de 3 a 0,25 veces/año. La escala PANSS muestra una tendencia a la mejoría, sin ser estadísticamente significativa. El análisis de la escala EEAG muestra gran mejoría de la sintomatología con un $p < 0,05$.

Conclusión: Vemos que tras la introducción de Abilify Maintena, se produce una mejoría de los síntomas y la reducción de las exacerbaciones de la enfermedad por una mejor adherencia al tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Esquizofrenia, antipsicóticos, aripiprazol, inyectables de liberación prolongada, Abilify Maintena, adherencia.

ABSTRACT

Introduction: Long-acting injectable antipsychotics are part of the treatment of schizophrenia, with very good results. The aim of this study is to determine whether in the Health Area of Vigo, switching from oral antipsychotic to Abilify Maintena shows a reduction in the hospitalization rate through greater adherence to treatment, improving the results in the functionality of patients with schizophrenia and reducing associated healthcare costs, which represent a significant part of the economic burden in the treatment of these patients.

Methods: A non-interventional, observational, longitudinal and retrospective study was carried out, evaluating different variables in a sample of 20 patients before and after the introduction of this treatment.

Results: After a period of one year, a significant reduction in the number of drugs associated with the patient was observed. Regarding the number of hospitalisations, it goes from 1,75 to 0,25 times/year, and the number of emergency room visits is reduced from 3 to 0,25 times/year. The PANSS scale shows a trend towards improvement, without being statistically significant. The analysis of the EEAG scale shows great improvement in the symptoms with $p < 0,05$.

Conclusion: After the introduction of Abilify Maintena, there is an improvement in symptoms and a reduction in exacerbations of the illness due to better adherence to treatment.

KEY WORDS: Schizophrenia, antipsychotics, aripiprazole, long-acting injectable, Abilify Maintena, adherence.

RESUMO

Introdución: Os antipsicóticos inxectables de liberación prolongada forman parte do tratamento da esquizofrenia, con moi bos resultados. O obxectivo deste traballo é comprobar se na Área Sanitaria de Vigo, o cambio de antipsicótico oral a Abilify Maintena mostra unha redución da taxa de hospitalización mediante unha maior adherencia ao tratamento, mellorando os resultados na funcionalidade de pacientes con esquizofrenia e redución dos custos asistenciais asociados, que representan unha parte importante da carga económica no tratamento destes pacientes.

Método: realízase un estudo non intervencional, observacional, lonxitudinal e retrospectivo, que avalía diferentes variables nunha mostra de 20 pacientes antes e despois da introdución deste tratamento.

Resultados: Despois dun período dun ano, obsérvase unha redución significativa do número de medicamentos asociados ao paciente. En canto ao número de hospitalizacións vai de 1,75 a 0,25 veces / ano, e o número de visitas a urxencias redúcese de 3 a 0,25 veces / ano. A escala PANSS mostra unha tendencia á melloría, sen ser estatisticamente significativa. A análise da escala EEAG mostra unha gran mellora dos síntomas cunha $p < 0,05$.

Conclusión: Vemos que despois da introdución de Abilify Maintena, hai unha mellora dos síntomas e unha redución das exacerbacións da enfermidade debido a unha mellor adherencia ao tratamento.

PALABRAS CLAVE: Esquizofrenia, antipsicóticos, aripiprazol, inxectables de liberación prolongada, Abilify Maintena, adherencia.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	CONCEPTO, HISTORIA Y FISIOPATOLOGÍA	1
1.2.	EPIDEMIOLOGÍA.....	2
1.3.	CUADRO CLÍNICO.....	3
1.3.1.	Historia natural de la enfermedad.	3
1.3.2.	Síntomas.	3
1.4.	DIAGNÓSTICO.	4
1.4.1.	DSM-V.....	5
1.4.2.	CIE-10.....	5
1.5.	PRONÓSTICO.....	5
1.6.	TRATAMIENTO.....	5
1.6.1.	Antipsicóticos.....	6
1.6.1.1.	Aripiprazol.....	7
1.6.1.1.1.	<i>Abilify Maintena</i>	11
1.6.1.2.	Inyectables de liberación prolongada.	13
2.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS	15
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	16
3.1.	DISEÑO.	16
3.2.	PROCEDIMIENTO.....	17
3.3.	ANÁLISIS DE DATOS.....	18
3.4.	PROTECCIÓN DE DATOS, CONFIDENCIALIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS.....	18
3.5.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	18
4.	ANÁLISIS Y RESULTADOS	19
5.	DISCUSIÓN	26
6.	CONCLUSIONES.....	29
7.	BIBLIOGRAFÍA	30
8.	ANEXOS	38

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO, HISTORIA Y FISIOPATOLOGÍA.

La esquizofrenia es una enfermedad mental que aparece a edad temprana, que comienza de manera aguda o insidiosa, y que presenta una evolución crónica con brotes. Se caracteriza por presentar distorsión del pensamiento, de la percepción y de las emociones. En general, no cursa con alteración de la conciencia ni de la capacidad intelectual, aunque con el tiempo puede llegar a causar déficits cognitivos, convirtiéndose en una de las veinte primeras causas de discapacidad por enfermedad según la OMS ^[1].

Ha sido observada desde hace mucho tiempo, pero descrita desde el ámbito científico desde el siglo XIX. A mediados de ese siglo, Bénédict Morel desarrolla el término demencia precoz ^[2]. En 1898 Emil Kraepelin diferencia dentro de la demencia precoz varios trastornos como la hebefrenia y la catatonía. Para él eran “un conjunto de cuadros clínicos que tienen la particularidad común de conducir a estados de un deterioro psíquico característico” ^[3]. Además, establece dos grupos de psicosis endógenas, la psicosis maniaco depresiva, que consideraba curable, y la demencia precoz, incurable. Dentro de este grupo de demencia precoz diferenciaba dos formas evolutivas; por un lado la progresiva, que llevaba a un deterioro irreversible, y por otro lado la evolución en brotes ^[4].

Será Eugen Bleuler quien en 1911 publique un libro donde habla de la demencia precoz desde un punto de vista psicopatológico, siendo la característica principal de este cuadro la “escisión del yo”. Es entonces cuando acuña el término esquizofrenia, que significa literalmente “mente escindida” ^[5].

-Esquizo: del griego σχίζειν (schizein), que significa “escindir”.

-Frenia: del griego φρήν (phren), que significa “mente”.

A lo largo de la historia se han desarrollado diversas teorías acerca de la fisiopatología de la esquizofrenia, actualmente todavía desconocida. Entre ellas barajamos:

- **Genética:** Se han realizado diversos estudios en gemelos, cuyo resultado indica una heredabilidad del 79% ^[6]. Otros estudios realizados en niños dados en adopción mostraron que tienen más riesgo de desarrollar esquizofrenia los niños adoptados con padres biológicos con esquizofrenia, que aquellos cuyos padres biológicos no padecían la enfermedad. Es decir, se observa una predisposición genética a padecer esquizofrenia, teniendo más riesgo de desarrollarla quienes tienen un familiar afecto ^[7]. En 2014 se publicó el mayor estudio genómico sobre la esquizofrenia. Los autores encontraron 108 lugares específicos en el genoma humano asociados con un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia ^[8]. Este análisis masivo ha servido para el estudio de genes potenciales relacionados con la función neuronal, la plasticidad sináptica ^[9] y el sistema inmunológico ^[10].
- **Alteraciones en neuroimagen:** Vemos alteraciones estructurales en personas con esquizofrenia, como son alteración en el tamaño hipofisario, mayor volumen

ventricular, menor volumen total del cerebro, menor tamaño de amígdala, hipocampo y región parahipocampal. También observamos alteraciones funcionales (mayor anormalidad en el lóbulo frontal) ^[7]. Sin embargo, los estudios más recientes ponen de nuevo en entredicho la validez de los cambios estructurales como marcadores de la esquizofrenia. Los datos obtenidos en investigación hasta el momento actual, muestran una enorme heterogeneidad en las alteraciones estructurales presentes en los pacientes con esquizofrenia, lo que parece reflejar la gran variabilidad clínica de esta enfermedad. A pesar de que se ha avanzado mucho en este campo, los resultados no son del todo concluyentes, en parte por los problemas metodológicos a la hora de delimitar el concepto de Esquizofrenia ^[11].

- Componente ambiental: factores prenatales y perinatales estresantes, complicaciones obstétricas, estrés familiar, pérdida parenteral, infecciones virales durante el parto ^[12], alteraciones conductuales en la primera infancia y consumo de tóxicos ^[13], mayor edad de los padres ^[14]. También tendrían mayor riesgo aquellos con alteraciones en la psicodinámica familiar y en la individual ^[7, 15, 16, 17].
- Hipótesis bioquímica: esta es la principal teoría. La esquizofrenia sería el resultado de un exceso de actividad dopaminérgica en la zona subcortical (receptores D2), lo cual causa los estados de psicosis, y una hipofunción en la corteza prefrontal (receptores D1), que está implicada en la aparición de los síntomas negativos y cognitivos. También se ha encontrado la influencia de otros neurotransmisores como la serotonina y el glutamato ^[7, 18, 19, 20, 21].

1.2. EPIDEMIOLOGÍA.

La esquizofrenia afecta a 0.85% de la población mundial y tiene una prevalencia de por vida de casi 1 a 1.5%. Según la OMS, afecta a 52 millones de personas en todo el mundo, y se estima en unos 300.000 el número de pacientes en España. Cada año se diagnostican 15-30 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, lo que supone entre 6.000 y 12.000 nuevos casos anuales en España ^[22].

El 20-40% de los pacientes manifiestan los primeros síntomas psicóticos antes de los 20 años, siendo la incidencia máxima entre los 20-25 años en hombres y entre los 25-30 en mujeres ^[23]. Este inicio precoz en los hombres se asocia a una mayor carga genética, peor evolución y mayor deterioro.

Se estima que hay dos o tres veces mayor mortalidad en personas con esquizofrenia que en la población normal ^[24], tanto por causas naturales como no naturales. El aumento de muerte por causas naturales se debe sobre todo a la mayor exposición a factores de riesgo, como abuso de tabaco y otros tóxicos, efectos secundarios de los fármacos, peor dieta y obesidad, que conllevan un aumento de enfermedades cardiovasculares y cáncer ^[25]. En relación a las muertes no naturales, tales como el suicidio, se explican por causas intrínsecas a la propia enfermedad. La presencia de síntomas negativos se asocian con menores tasas de suicidio, mientras que los síntomas positivos se asocian con comportamientos de riesgo (suicidio, exposiciones sexuales de riesgo...) ^[26]. Así mismo, un bajo nivel de adherencia al tratamiento está en relación con mayor número de suicidios ^[27].

La esquizofrenia es, con diferencia, la enfermedad mental más costosa, ya que representa el 2,5% de los gastos sanitarios, a los que hay que añadir los costes indirectos para los pacientes, sus familias, otros cuidadores y la sociedad. En Estados Unidos cada año ocurren unos 300.000 episodios de esquizofrenia aguda, con costes directos e indirectos que suman 62.700 millones de dólares ^[23]. Un estudio realizado en 2010 en España, revela que se gastan al año 46.000 millones de euros en enfermedades mentales. Más concretamente, una persona con esquizofrenia supone 5.870€ de gastos directos y 11.705€ de gastos indirectos, sumando un total de 17.576€ al año ^[28].

1.3. CUADRO CLÍNICO.

1.3.1. Historia natural de la enfermedad.

Podemos diferenciar varias fases de la enfermedad:

- Fase prodrómica: vemos como a lo largo de meses o incluso años van apareciendo síntomas sutiles como alteración del comportamiento, aislamiento social, alteraciones laborales, afecto inapropiado, abulia, ideaciones extrañas ^[7].
- Fase activa: En esta fase comienzan a aparecer síntomas psicóticos como alucinaciones, ideas delirantes y desorganización del habla y comportamiento. Es la fase más llamativa y en la que es evidente la necesidad de hospitalización ^[7].
- Fase residual: Se produce un aplanamiento afectivo y deterioro del funcionamiento del paciente. Los síntomas psicóticos no son tan llamativos, y hay más presencia de síntomas negativos. En esta fase también puede haber exacerbaciones agudas, que según estudios podrían estar motivadas por situaciones estresantes ^[7].

En definitiva, vemos cómo cambian los síntomas a lo largo de la enfermedad. Se produce una tendencia a la reducción de los síntomas positivos, con un aumento de los síntomas negativos, los cuales se asocian a peor pronóstico y peor respuesta farmacológica ^[23].

1.3.2. Síntomas.

Síntomas positivos: Son aquellos producidos por la propia enfermedad, porque se produce un funcionamiento anormal en el cerebro. Se piensa que se producen por una hiperactivación dopaminérgica de la vía mesolímbica ^[7].

- Trastorno del pensamiento.
 - Alteración del curso. Se ve alterado tanto la forma (pensamiento circunstancial, pensamiento tangencial, alogia, disgregación, incoherencia), como la fluidez (aceleración, fuga de ideas, inhibición, bloqueo del pensamiento).
 - Alteración del contenido. Presencia de ideas delirantes: de perjuicio y persecución, de referencia, místico religioso, mágico, megalomaniaco o de grandeza, celotípico, control, ruina, nihilista e hipocondríaco.

- Alteración de la vivencia: divulgación, eco o sonorización, robo, inserción y lectura.
- Trastornos de la sensorio-percepción. Alucinaciones auditivas (verbales o no verbales, denominados acoasmas), alucinaciones visuales, alucinaciones olfativas y cinestésicas, fenómenos de desrealización y despersonalización.
- Trastornos psicomotores. Estupor, flexibilidad cética, ecopraxia, esteotipias, manierismos.
- Trastornos del lenguaje. Paralogismos, neologismos, pararespuestas, perseveraciones.

Síntomas negativos: Parece que se producen por un déficit de dopamina en la vía dopaminérgica mesocortical. Entre ellos encontramos aplanamiento afectivo, anhedonia, frialdad emocional, apatía, abulia y alogia ^[7].

Síntomas neuropsicológicos: limitación de la capacidad de atención, alteraciones de la memoria, de la fluidez verbal y de la velocidad del pensamiento. También pueden llegar a tener problemas con las funciones ejecutivas ^[7].

Otros síntomas: Derivado de sus ideas delirantes y paranoides podemos observar ciertas características como una forma de vestir extravagante, falta de higiene, así como dificultad para establecer contacto visual y suelen estar cabizbajos ^[7].

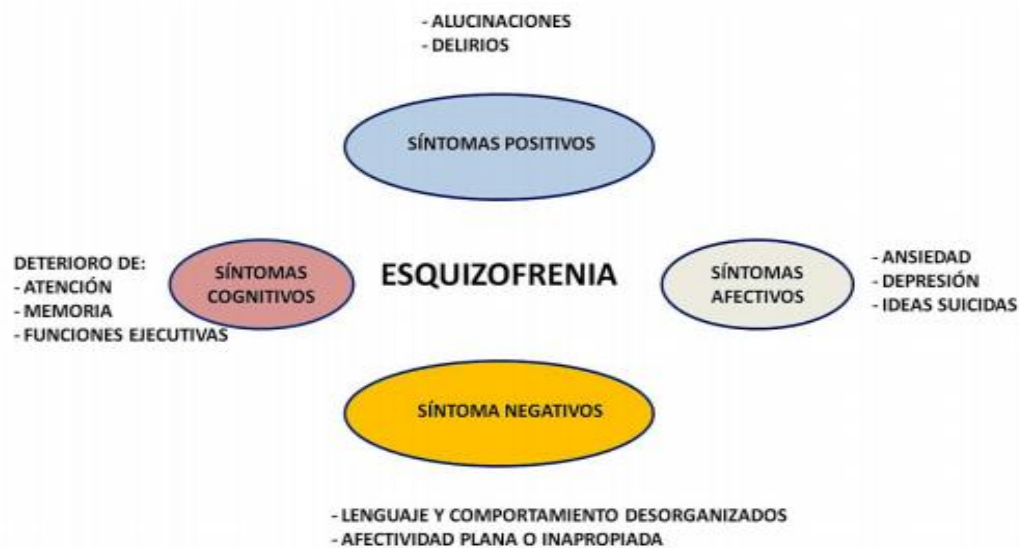


Figura 1. Síntomas de la esquizofrenia. [29]

1.4. DIAGNÓSTICO.

Actualmente tenemos dos grandes clasificaciones para realizar el diagnóstico de la enfermedad, el Diagnostic of Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

1.4.1. DSM-V.

Establece que para poder diagnosticar esquizofrenia los síntomas han de estar presentes durante al menos seis meses e incluir como mínimo un mes de fase activa de la enfermedad. Durante este tiempo también puede aparecer una fase prodrómica o residual que pueden manifestarse únicamente con síntomas negativos de la enfermedad, o incluir algún síntoma positivo como ideaciones extrañas ^[30].

1.4.2. CIE-10.

Debido a la variabilidad del curso, establece ocho formas evolutivas que van desde continua hasta remisión completa. Así mismo, establece nueve subtipos de esquizofrenia: paranoide, desorganizada o hebefrénica, catatónica, indiferenciada, residual, otro tipo de esquizofrenia y esquizofrenia no especificada ^[31].

Para establecer el diagnóstico de esquizofrenia es necesario que presente una serie de síntomas, síndromes y signos la mayor parte del tiempo durante un episodio de enfermedad psicótica de por lo menos un mes de duración. ^[31]

1.5. PRONÓSTICO.

Un tercio de los pacientes permanece asintomático después del primer brote psicótico, por lo que puede llevar una vida normal. Otro tercio de los pacientes va a tener síntomas moderados, conservando un buen funcionamiento social. El último tercio va a presentar un deterioro importante, por lo que son los de peor pronóstico ^[7].

Hay una serie de criterios que nos pueden orientar hacia un peor pronóstico de evolución de la enfermedad. Entre ellos encontramos un inicio insidioso, evolución crónica, historia psiquiátrica previa, ausencia de síntomas afectivos, presencia de obsesiones, compulsiones y violencia, mal funcionamiento premórbido, estado civil soltero, pobre funcionamiento psicosocial, presencia de signos leves de deterioro neurológico, presencia de anomalías estructurales cerebrales, baja clase social e historia familiar de esquizofrenia ^[32].

Como comentábamos, estos pacientes tienen una esperanza de vida reducida en comparación con el resto de la población. Principalmente por accidentes cardiovasculares, cáncer, suicidio y mayor consumo de tóxicos ^[7].

Por lo tanto, el papel del personal sanitario es esencial para evitar una peor evolución del curso de la enfermedad, siendo fundamental la participación activa para hacer un diagnóstico temprano de la enfermedad, derivar y hospitalizar en caso de descompensación de la enfermedad, controlar la salud física general, supervisar la medicación y asesorar al paciente y a sus familiares para adaptarse y adecuarse a su enfermedad.

1.6. TRATAMIENTO.

La base del tratamiento son los fármacos antipsicóticos, siendo eficaces en un 70% de los pacientes que sufren un primer episodio psicótico ^[23]. Elegiremos uno u otro en función de los antecedentes del paciente, de los síntomas, de los efectos secundarios, de antecedentes de buena respuesta a un fármaco concreto.

Además, el estigma social que acompaña a las enfermedades mentales, así como los síntomas negativos y el deterioro cognitivo, hacen que sea especialmente importante incluir ayuda psicosocial, rehabilitación cognitiva, mejora de habilidades sociales y terapia familiar [33-36].

En casos concretos podemos recurrir a la utilización de TEC (catatonía, desorganización grave y síntomas depresivos) [7]. En aquellos pacientes con depresión comórbida, podríamos dar antidepresivos.

1.6.1. Antipsicóticos.

En un primer momento surgieron los **antipsicóticos típicos** de primera generación, entre los cuales tenemos por ejemplo haloperidol, flufenazina, clorpromazina y loxapina. Actúan bloqueando el receptor D2 de la dopamina. [37]

Después surgieron los **antipsicóticos atípicos** de segunda generación, que bloquean más neurotransmisores, con mayor selectividad de áreas mesolímbicas, por lo tanto con menores efectos secundarios extrapiramidales. Además del bloqueo dopaminérgico, también aumentan la serotonina al bloquear los receptores 5HT2A. [37]

-Bloqueo D1, D2, D4 y serotoninérgico: Clozapina, Olanzapina y Quetiapina.

-Bloqueo D2 y serotoninérgico: Risperidona, Ziprasidona, Paliperidona.

-Bloqueo D2 y D3: Amisulpride.

Como decíamos, los síntomas positivos se producen por una hiperactivación dopaminérgica en la vía mesolímbica, por lo que bloqueando a este nivel disminuimos los síntomas positivos. Sin embargo, cuando este bloqueo del receptor D2 de la dopamina se produce en otros lugares (área mesocortical, nigroestriada y tuberoinfundibular) aparecen los efectos secundarios: sedación (el más frecuente), efectos anticolinérgicos, síntomas extrapiramidales (parkinsonismo, distonía, acatisia, discinesia tardía), síndrome neuroléptico maligno, hiperprolactinemia (por bloqueo en el área tuberoinfundibular, que puede producir ginecomastia y galactorrea), síndrome metabólico, sobrepeso y diabetes, disminución del umbral convulsivo, arritmias, disfunción sexual, y agranulocitosis (en el caso de la clozapina, por lo que se recomiendan hemogramas de control) [7].

Como vemos en la figura 2, el síndrome metabólico causado por los antipsicóticos se produce por un aumento del apetito por bloqueo de receptores H1 y 5HT2C. Esto producirá obesidad, y esta se relaciona con la resistencia a la insulina, principal factor del daño producido por el síndrome metabólico. El adipocito produce leptina, ácidos grasos libres, adiponectina y otras sustancias, que modulan entre otras cosas la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma. Si estas sustancias aumentan, producen un aumento de la secreción de insulina. Según avanza la resistencia a la insulina, las células beta se vuelven incapaces de mantener el estado de hiperinsulinismo hasta llegar a producir diabetes mellitus tipo 2. [38]

Así mismo, en las células beta del páncreas hay receptores muscarínicos M3, por lo tanto un efecto antagonista sobre estos receptores los bloqueará directamente inhibiendo la secreción de insulina. [38]

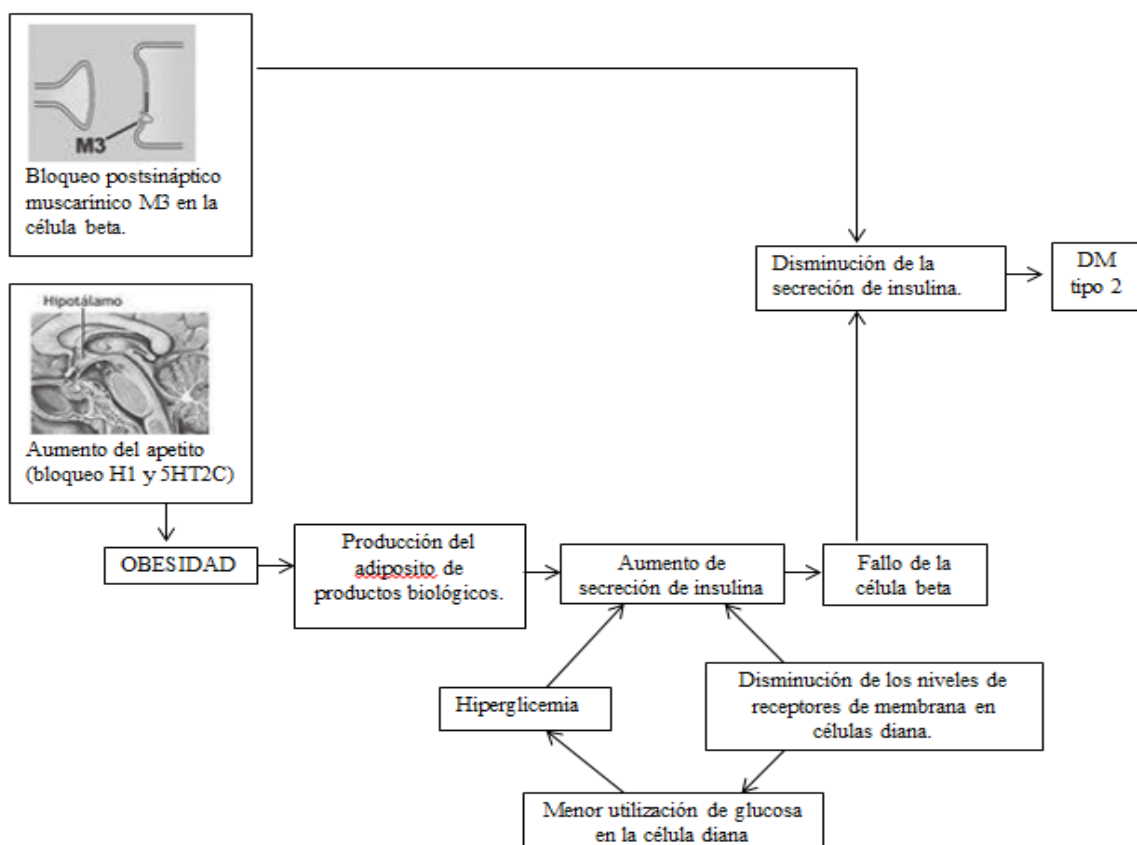


Figura 2. Mecanismo de producción de síndrome metabólico por antipsicóticos de segunda generación. [38]

El síndrome metabólico y diabetes mellitus son producidos sobre todo por clozapina, olazapina y quetiapina. Como habíamos visto, una causa importante de la reducción de años de vida en pacientes esquizofrénicos son las muertes por causa cardiovascular, por lo tanto es imprescindible recomendar cambios en el estilo de vida que incluyan alimentación (disminuir hidratos de carbono) y realizar ejercicio físico.

Los antipsicóticos atípicos surgieron para disminuir los efectos secundarios producidos por los típicos. Sin embargo, al seguir actuando mediante el bloqueo de receptores dopaminérgicos, no están exentos de estos efectos adversos. Actualmente, ha aparecido una **tercera generación** ^[7] que se caracteriza porque no producen un bloqueo dopaminérgico, sino que son agonistas parciales. El primero en comercializarse ha sido el aripiprazol (Abilify®).

1.6.1.1. Aripiprazol.

Es un antipsicótico atípico descubierto por la compañía farmacéutica Otsuka en Japón en 1988 ^[39], y el 15 de noviembre de 2002 fue aprobado por la FDA para su comercialización para el tratamiento de la esquizofrenia. En 2008 tras realizar ocho ensayos clínicos, se aprobó su uso para el trastorno bipolar tipo 1. ^[40-47]

Mecanismo de acción: Es un agonista parcial del receptor D2 de la dopamina, agonista parcial del receptor 5HT1A y antagonista del receptor 5HT2A.

Su efecto agonista parcial del receptor D2 le permite actuar como antagonista en lugares donde hay mucha actividad dopaminérgica, como el área mesolímbica, lo que se traduce en una reducción de los síntomas positivos. Sin embargo no producirá alteraciones en lugares con niveles normales de dopamina, como el área nigroestriada y tuberoinfundibular, por lo tanto evitamos los efectos adversos que producían los anteriores antipsicóticos, como los síntomas extrapiramidales y la hiperprolactinemia. En aquellas zonas con niveles bajos de dopamina, como el área mesocortical, ejerce un efecto agonista. Esta área está relacionada con la función cognitiva y las emociones, y es la relacionada con la aparición de los síntomas negativos ^[48]. Se cree que el efecto agonista parcial sobre el receptor 5HT1a mejora varios de los síntomas de la enfermedad, como por ejemplo ansiedad, depresión, alteraciones cognitivas y síntomas negativos ^[49]. El antagonismo que ejerce sobre los receptores 5HT2A produce una reducción de los síntomas negativos ^[48].

Estos no son los únicos efectos que produce, ya que también actúa sobre receptores D3, D4, 5HT7, alfa 1-adrenérgico y receptores de la histamina H1 ^[50].

Farmacocinética: Alcanza el pico plasmático a las 3-5 horas de tomarlo. Presenta un 99% de unión a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina. Se metaboliza en el hígado, donde las enzimas CYP3A4 y la CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación e hidroxilación, y la enzima CYP3A4 se encarga de la N-dealquilación. La semivida de eliminación es de 75 horas para los metabolizadores rápidos del CYP2D6, y de 146 horas para los metabolizadores lentos ^[51].

Indicaciones para la toma de Aripiprazol: ^[51]

- Esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más.
- Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol.
- Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más.

Estas tres son las indicaciones que ha autorizado España, aunque la FDA ha autorizado además otras, tales como:

- Como tratamiento complementario en la depresión mayor.
- Irritabilidad asociada al trastorno autista.
- Síndrome de Tourette.
- Inyección para control rápido de la agitación y alteraciones del comportamiento en esquizofrenia, cuando el tratamiento oral no es adecuado.

Formas de presentación: El aripiprazol está disponible en comprimidos de 5, 10, 15 y 30. También está disponible en bucodispersables de 10 y 15 mg, en soluciones de 1 mg/ml e inyecciones de 7,5 mg/ml ^[51].

Dosis adecuada: ^[51]

Adultos

Esquizofrenia: Se recomienda una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria. Es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. En principio no está demostrado que una dosis diaria mayor a 15 mg sea beneficiosa, aunque sí que hay determinados pacientes que pueden requerir dosis mayores. Sin embargo, no han de superarse los 30 mg al día.

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I: Se recomienda empezar con una dosis diaria de 15 mg, que se puede administrar tanto en monoterapia como terapia combinada. Algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores, pero esta no deberá exceder los 30 mg diarios.

Prevención de recaídas de episodios maníacos en el trastorno bipolar I: para prevenir las recaídas de episodios maníacos en pacientes que han estado tomando aripiprazol en monoterapia o terapia combinada, continuar con la misma dosis. Se debe reajustar la dosis en función del estadio clínico del paciente.

En *población pediátrica* se usa a partir de 13 años en el caso de trastorno bipolar y 15 años en el de esquizofrenia, y se manejan dosis más pequeñas ^[51].

Efectos adversos: En un estudio realizado durante 52 semanas por Bristol Myers Squibb ^[52], fueron evaluados 1294 pacientes. En comparación con el haloperidol, los pacientes a tratamiento con aripiprazol presentaron menos síntomas extrapiramidales. Los principales efectos secundarios que presentaron fueron insomnio, ansiedad, psicosis y acatisia. Por lo general se ve que esos son los efectos adversos más frecuentes, además de dolor de cabeza, náuseas, disfunción sexual ^[53,54].

Otro estudio realizado en 2002, mostró una reducción del peso en pacientes que cambiaron su tratamiento y comenzaron a tomar aripiprazol, así como disminución de la prolactina y los síntomas extrapiramidales ^[52] (porque gracias a su efecto agonista parcial sobre el receptor D2, solo actúa como antagonista en lugares con altos niveles de dopamina, como el área mesolímbica, responsable de los síntomas positivos ^[48]). Como podemos ver en la Tabla 1, este fármaco es uno de los que menos síndrome metabólico produce, ya que esto dependerá de la afinidad de cada fármaco a los receptores implicados en la patogenia.

Tabla 1. Antipsicóticos y su relación con la aparición de síndrome metabólico [38].

Fármaco	Síndrome metabólico
Clozapina	+++
Olanzapina	++ / +++
Quetiapina	++
Risperidona	+
Ziprasidona	0 / +
Aripiprazol	0 / +

La afinidad de cada fármaco a los receptores principales es lo que determinará tanto las acciones como los efectos secundarios que produzca. Para ello se miden las constantes de afinidad (kd). Esta es la concentración requerida de un determinado fármaco para desplazar un ligando de un determinado receptor. Cuanto menor sea, menos fármaco es requerido para desplazar el ligando y más potente será la afinidad por este receptor ^[7].

Un estudio de binding con ligandos, muestra la afinidad del aripiprazol a los distintos receptores ^[55]. Este fármaco tiene un perfil de afinidad bastante distinto a los antipsicóticos de primera y segunda generación. Los resultados los podemos ver en la Tabla 2, donde una $K_i \leq 10$ mostrará gran afinidad por el receptor.

Tiene menor afinidad que otros antipsicóticos por el receptor H1 ($K_i=25,1$ nM) ^[55], lo que explica por qué no produce aumento de peso (siendo este receptor uno de los principales implicados, como veíamos en la figura 2).

El receptor 5HT2c está implicado en el control de la depresión, síndrome obsesivo-compulsivo y apetito ^[56]. El aripiprazol tiene una acción agonista sobre este receptor, por lo que tiene efectos antiobsesivos y además produce anorexia, contribuyendo una vez más a evitar el síndrome metabólico. El agonismo sobre el receptor 5HT2b produce un aumento de padecer enfermedades valvulares cardíacas ^[57]. El aripiprazol muestra un efecto agonista inverso sobre este receptor, es decir, se une al receptor pero induce una respuesta farmacológica opuesta a la del agonista. Por tanto no induce riesgo de enfermedades cardíacas.

En el modelo animal de la fase preclínica de un ensayo clínico, se demostró que el efecto agonista sobre el receptor 5HT1a antagoniza los síntomas extrapiramidales. Además también aumenta la producción de dopamina en la corteza prefrontal, lo que reduce los síntomas negativos ^[49,55]. El aripiprazol muestra gran afinidad por este receptor ($K_i=5.6$ nM).

Lo que podemos ver entonces es que efectivamente no va a producir como efecto secundario un aumento de peso ni afectación cardíaca. Además reduciría los síntomas negativos.

La aparición de la acatisia es uno de los efectos secundarios más frecuentes. La fisiopatología de porqué se produce no está muy clara, pero los estudios indican que probablemente sea por el bloqueo dopaminérgico D2 en el área mesolímbica y mesocortical ^[58].

Tabla 2. Afinidad del aripiprazol a los distintos receptores [55].

Receptor	Cold ligand	³ H-ligand	K _D (nM)	Assay conc. (nM)	Aripiprazole K _i (nM)
5-HT _{1A}	WAY 100,635	8-OH-DPAT	1	0.5	5.6 ± 0.8
5-HT _{1B}	Ergotamine	GR125743	0.3	0.3	830 ± 260
5-HT _{1D}	Ergotamine	GR125743	0.3	0.3	68 ± 11
5-HT _{1E}	5-HT	5-HT	7.2	3	8000 ± 5000
r5-HT _{2A}	Chlorpromazine	Ketanserin	0.8	0.5	22 ± 4
5-HT _{2A}	Chlorpromazine	Ketanserin	2	1	8.7 ± 2.0
5-HT _{2A}	Chlorpromazine	[125I]DOI	2.5	0.2	35 ± 4
5-HT _{2B}	Norfenfluramine	LSD	10	5	0.36 ± 0.11
r5-HT _{2C}	Chlorpromazine	Mesulergine	1.2	0.5	76 ± 8
5-HT _{2C} VG ^h	Chlorpromazine	Mesulergine	1.7	1	180 ± 37
5-HT _{2C} INI ^h	Chlorpromazine	Mesulergine	1.7	1	75 ± 14
5-HT _{2C} VG ^h	Chlorpromazine	[125I]DOI	3	0.2	97 ± 100.0
5-HT _{2C} INI ^h	Chlorpromazine	[125I]DOI	3	0.2	22 ± 11
r5-HT ₃	LY-278,584	Zacopride	0.3	0.3	630 ± 110
5-HT _{6A}	Ergotamine	LSD	1.6	1	1240 ± 280
5-HT ₆	Chlorpromazine	LSD	1.5	1	570 ± 95
5-HT ₇	Chlorpromazine	LSD	2	1	10.3 ± 3.7
D ₁	SKF38393/Fluphenazine	5CH23390	0.35	0.2	1960 ± 670
D _{2L}	Haloperidol	N-methylspiperone	0.5	0.2	0.74 ± 0.09
D ₂	Haloperidol	N-methylspiperone	0.4	0.2	3.3 ± 1.1
D ₃	Chlorpromazine	N-methylspiperone	0.4	0.2	9.7 ± 5.4
D ₃	Chlorpromazine	N-methylspiperone	0.4	0.2	1.0 ± 0.40
rD ₄	Chlorpromazine	N-methylspiperone	0.5	0.2	510 ± 93
D ₅	SKF38393/Olanzapine	5CH23390	0.3	0.2	2590 ± 1350
MOR	Naloxone	Diprenorphine	0.2	0.2	> 10000
DOR	Naltrindole	Diprenorphine	0.2	0.2	> 10000
KOR	Naloxone	Bremazocine	4	2	> 10000
SERT	Fluoxetine	Citalopram	0.8	0.5	1080 ± 180
NET	Nortriptyline/imipramine	Nisoxetine	1.2	0.5	2090 ± 750
DAT	4',4'-Difluoro-3a (diphenyl-methoxy) tropane HCl	GBR12935	1	0.5	3220 ± 660
H ₁	Chlorpheniramine	Pyrimamine	3.6	1	25.1 ± 2.6
H ₂	Me-histamine	Tiotidine	10	0.5	> 10000
gprH ₃	Histamine	Me-histamine	1	0.5	224 ± 164
H ₄	Clozapine	Histamine	10	5	> 10000
rBZP	Diazepam	RO 15-1788	0.8	0.4	> 10000
rGABA-A	GABA	Muscimol		3	> 10000
rGABA-B	GABA	Baclofen		15	> 10000
α-PKC	PMA	PDBu	1	0.5	> 10000
γ-PKC	PMA	PDBu	1	0.5	8000 ± 2600
rNMDA (PCP site)	PCP/ketamine	TCP	1	0.5	4001 ± 2177
α1A	Urapidil	Prazosin	0.2	0.2	25.7 ± 5.0
α1B	Corynanthine	Prazosin	0.2	0.2	34.8 ± 5.8
α2A	Oxymetazoline	Clonidine	2	2	74.3 ± 11.7
α2B	Prazosin	Clonidine	2.0	2.0	103 ± 10.6
α2C	Prazosin	Clonidine	2.0	2.0	37.9 ± 3.3
hβ1	Atenolol	Pindolol	0.1	0.1	141 ± 4.2
hβ2	ICI-118,551	Pindolol	0.1	0.1	163 ± 15.0
M1	Pirenzepine	QNB	0.2	0.5	6780 ± 570
M2	Methoctramine	QNB	0.2	0.5	3510 ± 620
M3	4-DAMP	QNB	0.2	0.5	4680 ± 440
M4	Tropicamine	QNB	0.2	0.5	1520 ± 230
M5	Pirenzepine	QNB	0.2	0.5	2330 ± 383
Prostaglandin Ep3	PGE2	PGE2	2	1	> 10000
Prostaglandin Ep4	PGE2	PGE2	2	1	> 10000

1.6.1.1.1. Abilify Maintena.

El 28 de febrero de 2013, la FDA aprueba una fórmula ILP (inyección de liberación prolongada) de aripiprazol: **Abilify Maintena®**, para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripiprazol oral. Sin embargo, no está recomendado su uso en momentos agudos.

Su eficacia fue demostrada en un estudio de 52 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El estudio se realizó desde julio de 2008 hasta febrero de 2011. Dada la buena tolerabilidad al aripiprazol oral decidieron estudiar la eficacia y seguridad de la fórmula depot. Para ello estudiaron a 710 pacientes, tras estar estabilizados

con el antipsicótico oral. En la cuarta fase del estudio asignaron aleatoriamente a 269 para comenzar el tratamiento con la fórmula depot, y a 134 se les administró placebo. El 39,6 % de los pacientes del grupo del placebo habían progresado a una recaída, mientras que en el grupo de Abilify Maintena este porcentaje fue del 10 %; por lo tanto, los pacientes del grupo placebo tuvieron un riesgo 5,03 veces mayor de experimentar una recaída en comparación con los pacientes del grupo de Abilify Maintena ^[53].

Existen varias formas de presentación, una de 400 mg y otra de 300 mg. Se recomienda que la dosis de mantenimiento sea de 400 mg. La dosis de 300mg la daremos en caso de que se presenten efectos adversos con la dosis de 400mg. Un estudio llevado a cabo por Suzuki et al. quería demostrar la mayor eficacia de la dosis de 300 mg como tratamiento en monoterapia en pacientes estabilizados, pero no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ^[59].

Se absorbe a la circulación sistémica de manera lenta y prolongada, lo que es debido a la baja solubilidad de las partículas de aripiprazol. La inyección de liberación prolongada es un polvo liofilizado de aripiprazol, sin embargo la molécula no se modifica. Se reconstituye con agua, administrándose como una suspensión que se absorbe de manera gradual ^[53]. La media de la semivida de absorción de Abilify Maintena es de 28 días. Por lo tanto, se administra una inyección única cada 28 días y tiene que ser realizado por personal sanitario.

Si el paciente no estaba tomando aripiprazol oral, debe administrarse para comprobar que lo tolera. Una vez iniciadas las inyecciones, durante los primeros 14 días se debe tomar también 10-20 mg de aripiprazol oral para mantener las dosis terapéuticas de aripiprazol durante el inicio del tratamiento ^[60, 61].

Forma de administración: La suspensión se debe inyectar lentamente en el glúteo o el deltoides, en una única administración ^[60].

- Administración en el glúteo.

La aguja recomendada para la administración en el glúteo es de 38 mm, aguja hipodérmica de seguridad de calibre 22; para pacientes obesos (índice de masa corporal > 30 kg/m²) se debe emplear una aguja hipodérmica de seguridad de 51 mm y calibre 21. Las inyecciones en el glúteo se deben alternar entre ambos glúteos ^[60]. Es importante que la inyección se realice en el cuadrante súpero-externo, ya que en los cuadrantes inferiores podríamos lesionar el nervio ciático y en el cuadrante superior interno lesionaríamos el nervio peroneo común.

- Administración en el músculo deltoides.

La aguja recomendada para la administración en el deltoides es una aguja hipodérmica de seguridad de 25 mm y calibre 23; para pacientes obesos se debe emplear una aguja hipodérmica de seguridad de 38 mm y calibre 22. Las inyecciones en el deltoides se deben alternar entre ambos músculos deltoides ^[60].

Después de la administración de una dosis única de Abilify Maintena en el glúteo y el deltoides, el grado de absorción fue similar en ambos lugares de inyección; sin embargo, la velocidad de absorción fue superior tras la administración en el deltoides ^[60].

Después de la administración de dosis múltiples intramusculares, las concentraciones plasmáticas de aripiprazol aumentan gradualmente hasta alcanzar una concentración plasmática máxima a los 5-7 días en el caso del glúteo y de 4 días en el caso del deltoides ^[60]. Esto explica la necesidad de comenzar los primeros días asociando aripiprazol oral para mantener la dosis adecuada de antipsicótico.

1.6.1.2. Inyectables de liberación prolongada.

Estas fórmulas depot, también llamadas inyecciones de liberación prolongada (ILP), aparecieron sobre la década de los sesenta y desde entonces han sido objeto de controversia. En España en 2007, se reunieron un grupo de psiquiatras donde establecieron el consenso clínico español sobre “Adherencia al tratamiento de la esquizofrenia”, donde se recoge como recomendación de primera línea comenzar con este tratamiento en pacientes con diagnóstico reciente de psicosis ^[62]. Esto explica que España sea uno de los países con mayor porcentaje de uso de ILP de segunda generación, llegando en 2016 al 16,4% ^[63]. En Francia en 2013, la Asociación francesa de psiquiatría biológica y neuropsicofarmacología, publica una guía donde se recomienda usar los antipsicóticos ILP de segunda generación como primera línea en el tratamiento de mantenimiento tras un primer episodio psicótico y como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia de inicio reciente ^[64]. En 2011, el porcentaje de uso de antipsicóticos ILP en Francia ya era uno de los más altos, un 21% ^[63]. La guía del National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido, no los incluye como primera línea de tratamiento, dejan la opción a petición del paciente ^[65]. Las guías más actuales de la American Psychiatric Association únicamente recomiendan que estos antipsicóticos ILP sean utilizados en pacientes con mala adherencia y recurrencias frecuentes, o en caso de que el paciente o el médico responsable lo consideren adecuado ^[66].

Vemos que se utilizan en menor medida que los antipsicóticos orales. Los motivos de esta discordancia en la práctica clínica son diversos. En primer lugar, se observa que aquellos psiquiatras con menos experiencia con los antipsicóticos ILP, son más reacios a utilizarlos. Además, hacen falta las infraestructuras adecuadas para administrar el tratamiento, ya que tiene que ser realizado por personal sanitario ^[67,68,69]. Los pacientes esquizofrénicos en general también suelen ser reacios por miedo a las agujas y por escasa conciencia de la enfermedad ^[63]. Ese miedo a las agujas no es algo inusual en la población general. En un estudio con gente sana en la que se les pedía que imaginasen tener una enfermedad crónica (ya fuese somática o mental), preferirían ILP frente a medicación oral un 40,5% (sobre todo porque asociaban ILP con mejor eficacia). El 50,8% restante preferirían medicación oral, asegurando que el miedo a las agujas era un factor importante en su decisión ^[70].

Solo un 23% de los pacientes con esquizofrenia que no han recibido antipsicóticos ILP estarían dispuestos a probarlos. Sin embargo, una vez están con ese tratamiento, hasta un 73% se muestran conformes con el tratamiento e incluso lo recomendarían a otros pacientes con un diagnóstico similar al suyo ^[71]. La barrera de lo desconocido es uno de los grandes impedimentos. Los estudios que analizan la influencia familiar sobre la elección de antipsicótico, muestran que aquellas familias verdaderamente implicadas suelen preferir los ILP, y el apoyo familiar suele ser muy beneficioso e importante para el paciente ^[63].

Se espera que la tendencia sea usar cada vez más este tipo de tratamiento, ya que son numerosos los estudios que muestran su eficacia y seguridad ^[72,73], aunque se ha observado que los ILP no tienen mejoría farmacológica sobre los orales ^[74,75]. Además, con la inyección

intramuscular evitamos la vía de absorción y metabolismo que siguen los antipsicóticos orales, y con ellos evitamos las variaciones interindividuales entre pacientes que hacen que haya diferencias en los niveles en sangre del fármaco. Al mismo tiempo, estos niveles en sangre fluctúan menos a lo largo del día manteniendo una dosis adecuada. Por lo tanto evitamos que durante este tiempo el paciente no esté cubierto con medicación, lo que sí podríamos ver en pacientes que toman antipsicóticos orales, ya que no es infrecuente que se olviden de tomar la medicación. Sin embargo, con los de liberación prolongada podemos ver efectos secundarios que no aparecen en los orales, como infección de la zona de inyección y dolor al administrarla ^[76].

La principal ventaja es sin duda la mejor adherencia al tratamiento. Para poder estudiarla, lo ideal es basarnos en estudios pragmáticos, naturalísticos, que reflejan mejor la situación real de la comunidad. Un estudio controlado tiene muchos más sesgos, ya que el paciente al saber que está siendo estudiado sería más constante con la medicación ^[75], lo cual no es realista ya que se sabe que aproximadamente un 40% de los pacientes no continúan con el tratamiento pautado en el primer año de tratamiento ^[63,77,78]. Además, un ensayo controlado realiza el estudio sobre muestras homogéneas, y la realidad es que encontramos mucha diversidad entre los pacientes psiquiátricos en la práctica clínica diaria ^[77]. Un estudio naturalístico nos permite estudiar realmente el verdadero porcentaje de adherencia, ya que los pacientes deben acudir a su centro de salud u hospital para recibir la inyección ^[76]. El porcentaje de adherencia que se estudia con los antipsicóticos orales es menos fiable ya que son datos recogidos por la farmacia, lo que cuenta el paciente, lo que cuenta la familia... ^[75].

Sin tratamiento antipsicótico de mantenimiento se observa un 77% de recaídas en un año, llegando al 90% en dos años. Sin embargo, en pacientes correctamente tratados durante el primer año solo hay un 3% de recaídas ^[79], lo que muestra la necesidad y la importancia del tratamiento farmacológico en esta enfermedad crónica. Al mismo tiempo, la realidad actual es que por lo menos un 40% de los pacientes no son verdaderamente adherentes al tratamiento ^[63,77,78]. Según un estudio realizado en Estados Unidos estos pacientes tienen tres veces más probabilidades de tener que ser hospitalizados por descompensación de la enfermedad que aquellos que lo toman correctamente ^[80]. Las principales causas por las que se produce esta escasa adherencia son falta de conciencia de enfermedad, efectos secundarios de la medicación, déficit cognitivo, abuso de drogas, mala relación médico-paciente... Sin embargo con los ILP conseguimos mejorarla debido a menor fluctuación del fármaco en sangre, lo que consigue reducir síntomas positivos y negativos de la enfermedad ^[78].

Una revisión de estudios naturalísticos y ensayos clínicos realizada en 2017 ^[77], concluye que los ILP se deberían usar como primera línea de tratamiento en fases tempranas de la enfermedad, y sobre todo se observa bastante mejoría en pacientes <35 años. En concreto la formula depot de aripiprazol presenta mejoría tanto de los síntomas positivos como de los negativos. Los pacientes presentan menos irritabilidad, lo que influye positivamente sobre su vida social y laboral, mejorando la calidad de vida ^[77]. Comenzando pronto el tratamiento con antipsicóticos ILP, incluso desde el primer episodio, se reducen las recaídas, número y duración de las hospitalizaciones, mejora síntomas cognitivos, disminuye los intentos de suicidio, y económicamente reduce tanto los costes directos como indirectos ^[78].

En estudios y revisiones más recientes, se sigue viendo mayor mejoría a largo plazo en aquellos pacientes en lo que se comienza con el inyectable siendo menores de 35 años ^[81,82].

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

Según lo anteriormente expuesto, observamos que alrededor de un 70% de personas diagnosticadas de esquizofrenia sufren recaídas de la enfermedad en algún momento del curso de la enfermedad ^[77-79]. Una de las principales causas es la falta de adherencia al tratamiento (40%) ^[63, 77,78], donde influye mucho la elección de fármacos por la aparición de efectos secundarios, y también otros aspectos como escasa conciencia de enfermedad, ayuda familiar y entorno.

El aripiprazol tiene un perfil de afinidad distinto al resto de antipsicóticos. Al ejercer un efecto agonista sobre los receptores dopaminérgicos D2, actúa selectivamente en el área mesolímbica disminuyendo los síntomas positivos sin producir síntomas extrapiramidales ni hiperprolactinemia ^[48]. Además, dada su actividad sobre otros receptores también disminuye los síntomas negativos, produce menor sedación y menor incidencia de síndrome metabólico, obesidad y diabetes. Una de las principales causas de reducción de la esperanza de vida de estos pacientes son las enfermedades cardiovasculares ^[7,23,25], por lo que el aripiprazol supone una excelente elección para el tratamiento de la esquizofrenia sin aumentar este riesgo.

Se ha observado una eficacia farmacológica similar entre antipsicóticos orales y de liberación prolongada ^[74,75]. Sin embargo, con el aripiprazol de liberación prolongada conseguimos mantener durante un mes la medicación estable en el organismo, evitando las fluctuaciones que se producen en el caso de los antipsicóticos orales. Además, con los antipsicóticos orales tenemos el riesgo de olvido de toma del medicamento, lo que sin duda propicia descompensaciones de la enfermedad ^[53,76]. La adherencia al tratamiento es el factor más importante para evitar esas recaídas y disminuir el número de descompensaciones y hospitalizaciones, algo que vemos con la introducción de aripiprazol de inyección prolongada ^[81,82]. Mantener bajo control los síntomas positivos es importante para la adaptación de estos pacientes a la comunidad, siendo esencial acompañar el tratamiento farmacológico con ayuda psicosocial, rehabilitación cognitiva, mejora de habilidades sociales y terapia familiar ^[33-36].

Además, esta enfermedad crónica con el tiempo y con un mal tratamiento produce un aumento de los síntomas negativos y deterioro cognitivo convirtiéndose en una importante causa de discapacidad ^[1].

Resumiendo, el objetivo de este trabajo es demostrar la eficacia de Abilify Maintena (formulación depot de aripiprazol) en el tratamiento de la esquizofrenia, con la consecuente disminución de efectos secundarios en relación a otros antipsicóticos y una mejor adherencia. Además esto supone una disminución del coste económico. Por un lado de los gastos directos asociados a menor número de asistencia a urgencias y de hospitalizaciones por descompensación de la enfermedad. Por otro lado, de los costes indirectos asociados a bajas laborales, costes familiares, etc.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO.

Se ha realizado un estudio no intervencionista, observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo entre un grupo de pacientes antes y después de la introducción de Abilify Maintena, en aquellos que estuviesen previamente tomando antipsicóticos orales en nuestra área asistencial. Se estudió a cada paciente un año antes de la introducción del fármaco, y la respuesta tras la primera inyección se evaluó al primer mes, y después con extensión hasta el primer año.

TAMAÑO MUESTRAL:

El tamaño de la muestra se ha determinado teniendo en cuenta pacientes con diagnóstico de esquizofrenia por la CIE 10 que hubiesen comenzado tratamiento con Abilify Maintena previo a febrero de 2019. Los pacientes con esquizofrenia que inician tratamiento con Abilify oscilan entre 15 y 20 por año. Asumiendo un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%, obtenemos un tamaño de muestra de 95 pacientes.

El grupo de pacientes fue reclutado del conjunto de pacientes que acuden a las consultas de Psiquiatría del hospital Álvaro Cunqueiro, perteneciente al Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI) y que hubiesen empezado el tratamiento con Abilify Maintena previo a febrero de 2019 para poder evaluar la respuesta al año de iniciado el tratamiento. Esta lista de pacientes fue facilitada por el servicio de farmacología del hospital.

Cabe mencionar que la muestra inicial constaba de 35 pacientes, 15 de los cuales fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, ya fuese por tener un diagnóstico distinto al de esquizofrenia o por haber comenzado el tratamiento más tarde de la fecha límite propuesta.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron:

- Diagnóstico de esquizofrenia por la CIE 10.
- Sujetos >18 años.
- Haber comenzado con el tratamiento inyectable previamente a febrero de 2019.
- Firma del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con diagnóstico distinto a esquizofrenia o no codificado por la CIE 10.
- Pacientes que comenzasen con el tratamiento después de febrero de 2019.
- Pacientes a seguimiento en el ámbito privado por no poder acceder a esos datos.
- No otorgación del consentimiento informado.

Las variables de estudio que se recogieron para la elaboración de este trabajo fueron:

- VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS: sexo, edad, situación laboral (empleado jornada media/completa, desempleado, estudiante, jubilado, ama de casa, baja prolongada).
- VARIABLES CLÍNICAS: fecha de diagnóstico de esquizofrenia, consumo de tóxicos (tabaco, alcohol, estimulantes, cannabis, heroína, sedantes sin prescripción médica, inhalantes, metadona, otros), eventos adversos tras la medicación, ideas autolíticas, conductas violentas.
 - 1 año antes del comienzo de la primera inyección del fármaco: tratamiento (anticolinérgicos, antidepresivos, estabilizadores, benzodiacepinas, antipsicóticos orales, antipsicóticos depot, medicación somática, otros), historial de ingresos, historial de visitas psiquiátricas (ambulatorias y a urgencias), puntuación en escala EEAG* y PANSS**.
 - 1 mes después de la primera inyección: tratamiento (anticolinérgicos, antidepresivos, estabilizadores, benzodiacepinas, antipsicóticos orales, antipsicóticos depot, medicación somática, otros), historial de ingresos, historial de visitas psiquiátricas (ambulatorias y a urgencias), puntuación en escala EEAG y PANSS.
 - Seguimiento entre 1 mes-1 año de la primera inyección: tratamiento (anticolinérgicos, antidepresivos, estabilizadores, benzodiacepinas, antipsicóticos orales, antipsicóticos depot, medicación somática, otros), historial de ingresos, historial de visitas psiquiátricas (ambulatorias y a urgencias), puntuación en escala EEAG y PANSS.

*EEAG: Elaborada por la American Psychiatric Association (APA). Evalúa el nivel de funcionamiento de los enfermos mentales. Presenta un único ítem. La actividad global, la satisfacción en múltiples actividades, que se puntúa en una escala de 0 a 100. (ANEXO 1)

**PANSS: Se considera un test útil para valorar severidad de síntomas y monitorización de respuesta al tratamiento. Es una prueba formada por 30 ítems que se puntúan de 1 (ausente) a 7 (extremo). Está compuesto por 4 subescalas. (ANEXO 2)

3.2. PROCEDIMIENTO.

En primer lugar se elaboró una base de datos con la ayuda de los psiquiatras del servicio de psiquiatría del hospital Álvaro Cunqueiro, que recogiese las variables más interesantes para este estudio.

Para poder obtener los datos se contactó telefónicamente con los pacientes para fijar una consulta en la que explicar el proyecto, proponiéndoles la participación en el mismo. Una vez se hayan dado al paciente las pertinentes explicaciones sobre las características del estudio, el paciente decidirá dar o no el consentimiento a la inclusión de su caso. En caso afirmativo, se procedería a la firma del documento de consentimiento informado elaborado a tal efecto, y aprobado por el Comité de Bioética del EOXI.

Para la obtención de los datos se procedió a la búsqueda en el IANUS de las variables a estudio de cada paciente. De la muestra inicial de pacientes, se comprobó si cumplían los criterios de inclusión y no cumplían ninguno de los criterios de exclusión. En caso de criterios de exclusión se desestimaba su inclusión en el estudio. Si todo era correcto, se aceptaba la inclusión en el estudio.

Una vez obtenido el grupo de pacientes que cumplía estos requisitos, comenzó la recogida de las variables a estudio de los pacientes seleccionados y el consiguiente análisis de los datos recogidos. En la elaboración de la base de datos se asignó un número a cada paciente, de manera que no fuese posible identificarlos, logrando así anonimizar la muestra. De esta manera la persona encargada de analizar los datos no podría saber la identidad de los pacientes.

3.3. ANÁLISIS DE DATOS.

Para el análisis de datos se empleó el programa estadístico SPSS para Windows versión 20.0 y se realizó un primer estudio de estadística descriptiva de todas las variables consideradas.

Se han utilizado diversas pruebas estadísticas. Por un lado para comparar dos medias en muestras independientes y variables cuantitativas se ha utilizado el test T de Student. Como alternativa, en test no paramétricos se ha usado el test Wilcoxon en caso de datos apareados. Para comparar medias entre tres o más grupos se ha recurrido al test ANOVA. Por otra parte, el test Chi-cuadrado se ha utilizado para comparar porcentajes en casos de trabajar con variables categóricas. El nivel de significación establecido es $p < 0,05$.

3.4. PROTECCIÓN DE DATOS, CONFIDENCIALIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS.

Todo el equipo investigador se compromete a cumplir los principios de la Declaración de Helsinki para los estudios médicos con pacientes, y la Ley Orgánica de Protección de Datos y de garantía de los derechos digitales 3/2018, de 5 de diciembre, así como lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril), manteniéndose la confidencialidad y seguridad de los datos obtenidos en la elaboración del estudio.

El personal que participa en el estudio asegurará que se mantenga el anonimato de los participantes. Se identificarán mediante un código en el CRD y en la base de datos electrónica, toda su información está asociada con este código y no con sus datos personales. Todos los documentos se almacenarán de forma segura y solo serán accesibles para los miembros del equipo de investigación y personal autorizado.

El protocolo de estudio y toda la documentación asociada se ha presentado y ha sido aprobada por el Comité de Ética de Galicia. Cualquier modificación al protocolo aprobado inicial se presentará para su reevaluación.

3.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

El tamaño muestral es bastante reducido, lo que dificulta encontrar relaciones significativas a partir de los datos, y además no asegura que la muestra sea representativa de la población, lo que disminuye la validez externa del estudio. Además al no tener grupo control, no podemos afirmar que este tratamiento sea mejor o peor que otros, sólo generar hipótesis.

Otra de las limitaciones es la dificultad de recoger datos en pacientes con bajo número de asistencia a las citas programadas y también en aquellos a seguimiento en el ámbito privado, datos a los cuales no tenemos acceso.

4. ANÁLISIS Y RESULTADOS

Para llevar a cabo el estudio, se hizo una selección de la muestra a través de los criterios de inclusión y exclusión expuestos en el apartado de Material y Métodos. Un total de 35 sujetos fueron seleccionados, de los cuales 15 sujetos fueron eliminados de la muestra por encontrarse en alguna de las siguientes circunstancias: no tener un diagnóstico de esquizofrenia, haber comenzado el tratamiento más tarde de la fecha límite propuesta, no otorgar adecuadamente su consentimiento informado.

La muestra final quedó integrada por 20 pacientes con el diagnóstico de Esquizofrenia (DSM-V, APA 2013). Las características sociodemográficas analizadas fueron las que se citan con mayor frecuencia en las investigaciones revisadas: “edad”, “sexo” y “situación laboral” [83,84,85], además de “estado civil” y “nivel de estudios” (Tabla 3).

Tabla 3. Características sociodemográficas

	Muestra con esquizofrenia	Significación estadística
N	20	
EDAD	32,76±8,20	
SEXO		
Hombres	11 (55%)	
Mujeres	9 (45%)	p = 0,04
SIT. LABORAL		
Estudiante	6 (30%)	
Trabaja	3 (15%)	
Desempleado	9 (45%)	
Inactivo por enfermedad	2 (10%)	P = 0,03

El grupo de pacientes mostró una edad media de 32,76 ($\pm 8,20$), siendo la edad mínima 22 y la edad máxima 49. La moda, relativa a la edad, fue de 30 (15,2%). Respecto al “sexo” y “situación laboral”, la muestra no se distribuyó de manera homogénea, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en relación a estas variables. El 55 % de los pacientes fueron hombres, la mayor parte de ellos desempleados (45%) (Tabla 3). Esto quiere decir que la muestra no fue homogénea, siendo necesario tener en cuenta la diferencia en las variables sociodemográficas por su posible influencia en la respuesta de los pacientes a los tratamientos psicofarmacológicos.

En cuanto a las características clínicas de la muestra, se tuvieron en cuenta las siguientes variables: consumo de tóxicos (**Figura 3**); tratamiento psicofarmacológico previo al inicio, cumplido un mes con el antipsicótico inyectable mensual, Abilify Maintena®, y al año con dicho tratamiento, para evaluar la eficacia clínica del tratamiento antipsicótico oral frente al DEPOT (**Figura 4**); utilización de recursos asistenciales (número de ingresos previos, historial de visitas psiquiátricas a urgencias y ambulatorias) durante el año anterior al inicio, al mes y al año de tratamiento con Abilify Maintena® (**Figura 5**); aparición de posibles efectos secundarios con el cambio a tratamiento inyectable mensual respecto al tratamiento oral (**Tabla 4**) y cambios en las puntuaciones clínicas de las escalas PANSS (**Figura 6**) y la EEAG (**Figura 7**).

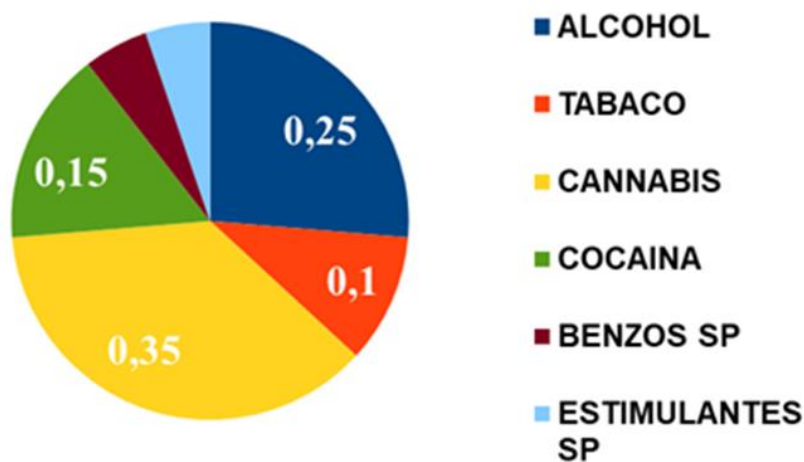


Figura 3. Distribución del consumo de tóxicos en la muestra de estudio.

En la **figura 3** vemos la distribución de los tóxicos entre los pacientes. En gran parte de la muestra hay consumo de cannabis (35%) y alcohol (25%), así como otros tóxicos como tabaco, cocaína, benzodíacepinas sin prescripción médica y estimulantes. Estos se asocian por lo general a mayor desestabilización de la enfermedad. La patología dual tiene un abordaje más difícil en la práctica clínica, teniendo que tener esto en cuenta en el análisis de resultados ya que modifica la respuesta al tratamiento psicofarmacológico.

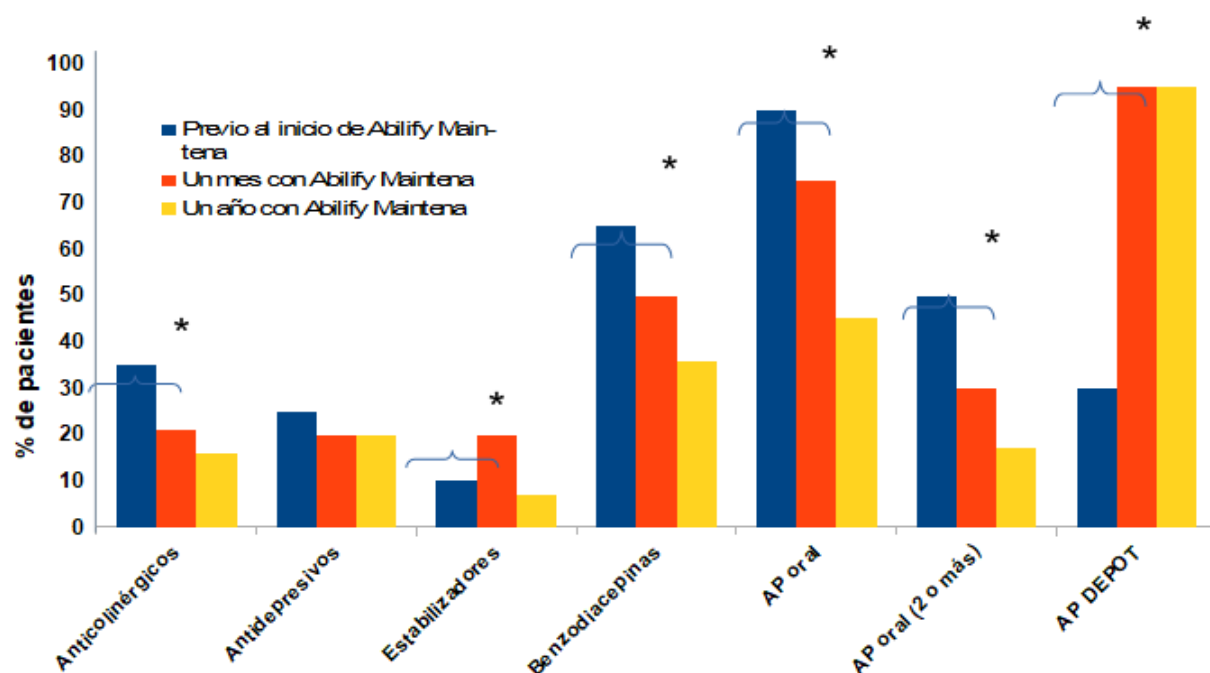


Figura 4. Comparativa de la distribución del tratamiento psicofarmacológico en la muestra de estudio previo al inicio, al mes y al año con Abilify Maintena.

En la **Figura 4** se observa una tendencia significativa ($*p<0,05$) general de disminución de tratamientos asociados. Vemos que hay un descenso en el uso concomitante de benzodiacepinas, de un 65% a un 35% de los pacientes estudiados. El consumo de anticolinérgicos descendió de un 35% a un 15%. El uso de antipsicóticos orales bajó de un 90% a un 45%, y el uso de 2 más antipsicóticos simultáneamente del 50% al 20% tras un año con Abilify Maintena®. Entre un 70 y 80% de pacientes con antipsicótico inyectable mensual presentaban asociación con un antipsicótico oral frente al 40% de pacientes a tratamiento con Abilify Maintena®, siendo esta diferencia mayor cuando la asociación es de dos o más antipsicóticos. Hay una disminución estadísticamente significativa de la psicofarmacología de los pacientes estudiados. Pese a no encontrarse en monoterapia, entendiendo que el uso unitario del antipsicótico inyectable sería la condición óptima, si se observa una tendencia a la disminución de psicofármacos concomitantes, especialmente antipsicóticos orales.

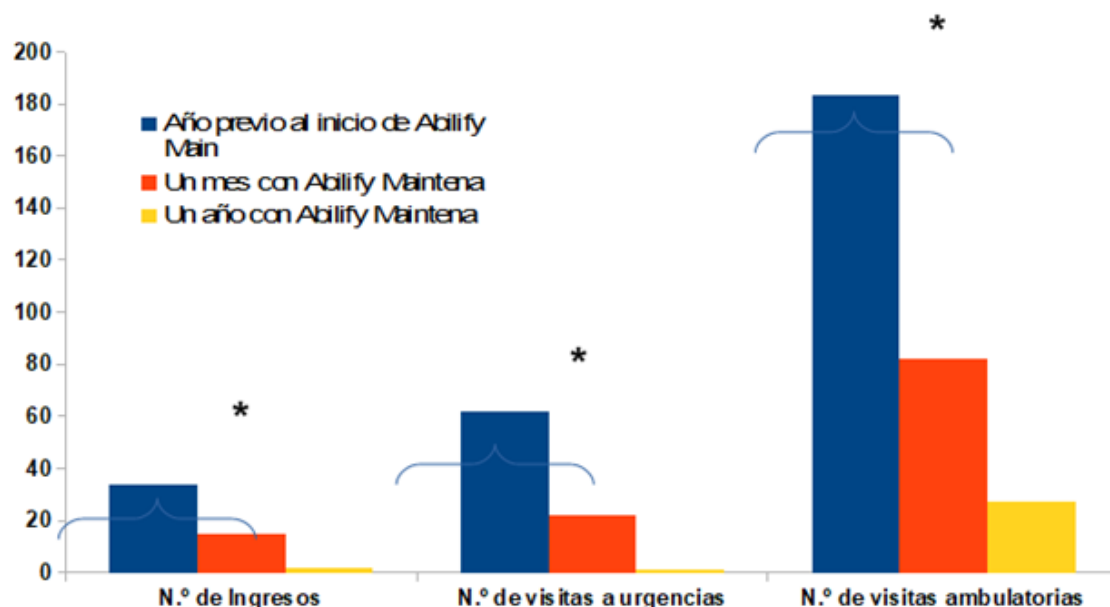


Figura 5. Evaluación comparativa del uso de recursos asistenciales en la muestra de estudio previo al inicio, al mes y al año con Abilify Maintena.

En la **Figura 5** se observa una disminución significativa ($*p < 0,05$) en nº de ingresos, nº de visitas a urgencias y visitas ambulatorias entre el periodo de tratamiento con terapia antipsicótica oral y el periodo previo al inicio con tratamiento Abilify Maintena®, que se agudiza al año de terapia con Maintena. Vemos una media de ingresos anuales previo al inicio del inyectable de 1,75 veces/año por persona, reduciéndose a 0,25 tras un año con el tratamiento. La misma tendencia se observa en el número de visitas a urgencias, un total de 60 el año previo, y con menos de cinco tras un año estabilizado con Maintena. Es decir, la media de resultados varía de un promedio de 3 visitas a urgencias/año por persona, reduciéndose a un promedio de 0,25 visitas a urgencias/año. Respecto al número de visitas ambulatorias, dentro de estas se han valorado tanto las visitas programadas por el propio psiquiatra como las forzadas por el paciente sin cita. El número de asistencias a las citas programadas fue en general alto, sobre un 75-100%. El año previo a la introducción del tratamiento se observa un alto número de visitas ambulatorias, con una media de 9,5 veces/año, disminuyendo significativamente a 1,5 veces/año.

Tabla 4. Efectos adversos asociados al tratamiento antipsicótico.

Porcentajes	Previo al inicio de Abilify Maintena	Un mes con Abilify Maintena	Un año con Abilify Maintena
Mareos	0	0	0
Sialorrea	2	0	0
Visión borrosa	1	0	0
Hiperprolactinemia	1	0	0
Disfunción sexual	4	4	2
S. Extrapiramidales	1	0	0
Torpeza	1	2	1
Somnolencia	1	2	0
Psicopatologías	0	0	0
Fatiga	1	0	1

En el periodo de tratamiento con terapia antipsicótica oral los efectos adversos más comunes son disfunción sexual (4%) y sialorrea (2%), aunque prácticamente en la muestra de estudio se pueden describir la aparición de un amplio abanico de sintomatología secundaria: fatiga, somnolencia, torpeza, síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia y visión borrosa. Algunos de estos efectos llegan a ser invalidantes, siendo motivo de cambio de antipsicótico. Tras la instauración de tratamiento con Abilify Maintena® sólo se describe la aparición de disfunción sexual (2%), fatiga (2%) y somnolencia (2%), que no son referidas en las siguientes consultas, salvo la disfunción sexual que se mantiene a lo largo del tiempo. Estos efectos en ninguno de los pacientes de la muestra supusieron deseo de cambiar de tratamiento, por ser tolerables y poco incapacitantes.

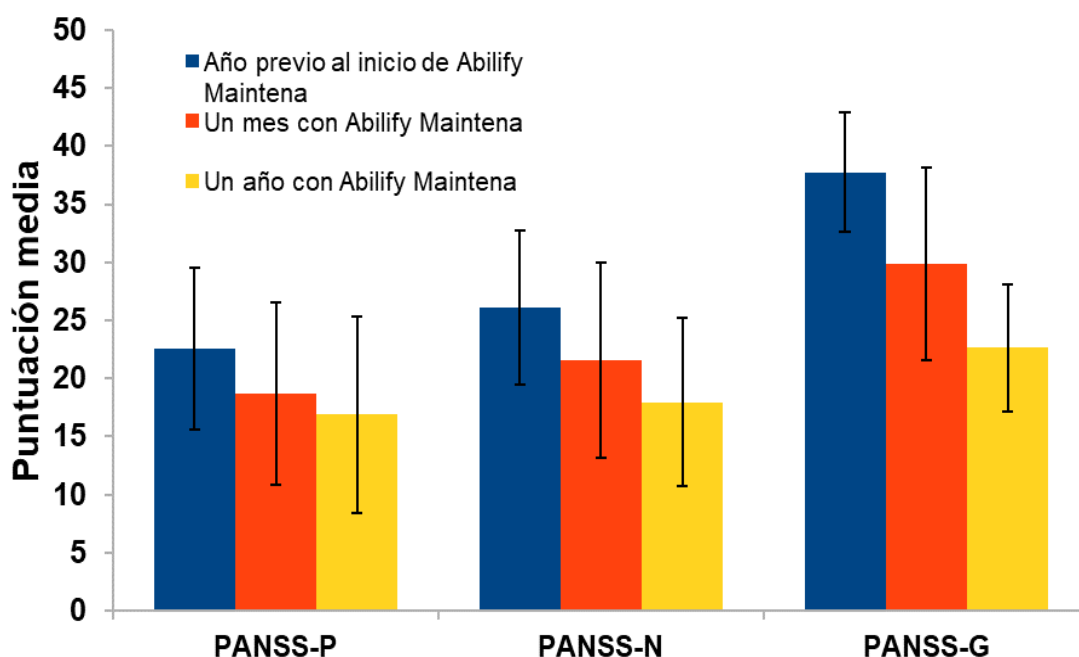


Figura 6. Puntuaciones medias en la escala PANSS.

Como se observa en la **Figura 6**, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dominios de la PANSS: factor positivo ($p>0,05$), factor negativo ($p>0,05$), factor general ($p>0,05$). Sin embargo, sí se puede ver que existe una tendencia clara a la disminución de la gravedad de la sintomatología con la instauración y mantenimiento del tratamiento con Abilify Maintena®.

Concretamente la escala positiva (PANSS-P) evalúa los síntomas sobreañadidos; estos son delirios, desorganización conceptual, conducta alucinatoria, excitación, grandiosidad, suspicacia/perjuicio y hostilidad. En esta escala podemos ver la tendencia al descenso de la puntuación pasando de 23 a 17 tras un año a tratamiento con el inyectable, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa.

La escala negativa (PANSS-N) evalúa los déficits; estos son embotamiento afectivo, retracción emocional, contacto pobre, retracción social/apatía pasiva, dificultad de pensamiento abstracto, falta de espontaneidad/fluidez de la conversación y pensamiento estereotipado. Vemos que la media de puntuación de la muestra disminuye de 26 a 17, pero al igual que la anterior, la diferencia no es significativa.

Por último tenemos la escala de psicopatología general (PANSS-G), la cual evalúa la presencia de otro tipo de síntomas en el paciente esquizofrénico; estos son preocupaciones somáticas, ansiedad, sentimientos de culpa, tensión motora, manierismos y posturas, depresión, retardo motor, falta de colaboración, inusuales contenidos del pensamiento, desorientación, atención deficiente, ausencia de juicio e introspección, trastorno de la volición, control deficiente de impulsos, preocupación y evitación social activa. La media de puntuación de los pacientes de la muestra antes del tratamiento con Abilify Maintena® era 37, pasando a ser 23 tras un año. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

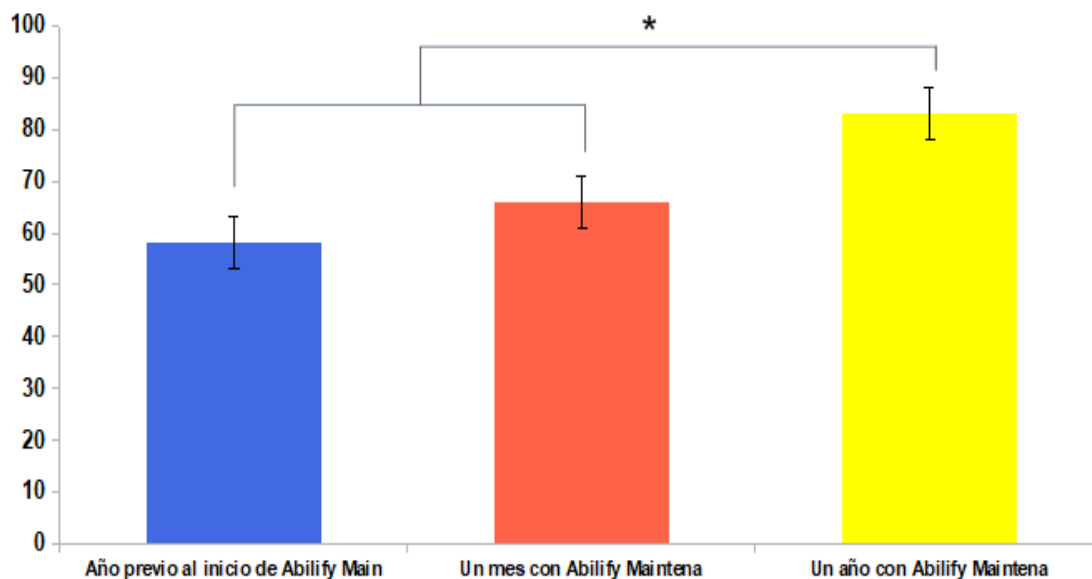


Figura 7. Puntuación media en la Escala de Evaluación de la Actividad Global.

En la **Figura 7** observamos los resultados obtenidos en la Escala de Evaluación de Actividad Global (EEAG). Se obtuvo una puntuación media de 58 el año previo a la introducción del inyectable, lo que supone presencia de síntomas moderados o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar. Al mes de la introducción de Maintena ya podemos observar una mejoría en la escala obteniéndose una puntuación media de 65, siendo aún más acusada pasado un año, con una puntuación de 85. Esto significa que los síntomas son transitorios o agudizados por agentes estresantes como sería esperable, y sólo existe una ligera dificultad en la actividad social, laboral o escolar. Esto se traduce en una mejoría de la calidad de vida.

Estas diferencias que se han encontrado son estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre el tratamiento antipsicótico oral y el tratamiento con el inyectable mensual Abilify Maintena. Estas diferencias se acentúan más transcurrido un periodo de mantenimiento de un año con dicha terapia farmacológica ($p<0,02$). Como era de esperar, dado que, los pacientes precisan una estabilización para el inicio del tratamiento inyectable mensual, las puntuaciones medias en la EEAG son elevadas.

El 90% de los pacientes presentan un elevado grado de satisfacción subjetivo referido en las visitas a enfermería con AILD trimestral, ninguno ha verbalizado insatisfacción y en un 10% no se encontraron datos reflejados en la historia clínica.

5. DISCUSIÓN

Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada son opciones de tratamiento efectivas para el mantenimiento de pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados, y para asegurar la adherencia al tratamiento, como muestran algunos de los ensayos clínicos bien controlados realizados hasta el momento^[72,73], así como aquellos realizados concretamente para evaluar la eficacia del aripiprazol de liberación prolongada.^[53,86-93]

Este estudio describe la evolución de los pacientes a lo largo de un año de tratamiento con Abilify Maintena, confirmando datos previos sobre la eficacia y seguridad de este antipsicótico atípico. Puede ser de gran interés para la comunidad de psiquiatras y puede ayudar a los profesionales a optimizar la adherencia al tratamiento en pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico, así como, demostrar la efectividad del Abilify Maintena en el control de un conjunto integral de variables clínicas. Las escalas de evaluación clínica mostraron que el tratamiento con aripiprazol inyectable de acción prolongada mejoró los síntomas clínicos y el funcionamiento social, y redujo la gravedad de los eventos adversos. La polifarmacia disminuyó significativamente después de 1 año de tratamiento con Abilify Maintena^[77,94-96].

Por un lado vemos una reducción estadísticamente significativa del número de ingresos anuales pasando de 1,75 veces/año por persona a 0,25 veces/año. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en un estudio en espejo realizado en Reino Unido^[97]. En él se estudiaron a 130 personas y se vio que aquellos pacientes a tratamiento con aripiprazol de inyección prolongada presentaron menor número de hospitalizaciones, pasando de 0,71 veces/año a 0,45 veces/año, y los que llegaron a ingresar estuvieron menor número de días, con una media de 23 días en comparación con 30 días en pacientes con otros tratamientos. A pesar de que nuestro estudio cuenta con una muestra pequeña de 20 pacientes, se alcanzó la significación estadística $p < 0.05$.

El aripiprazol reduce los síntomas positivos y negativos ejerciendo un efecto agonista parcial sobre los receptores dopaminérgicos. Para evaluar esta mejoría clínica hemos utilizado una serie de escalas en todos los pacientes antes y después de comenzar el tratamiento. Vemos que en la escala EEAG se obtiene mejor puntuación tras un año de tratamiento, pasando de síntomas moderados con limitación en la actividad laboral y social, a síntomas transitorios con ligera limitación de las actividades. Sin embargo, con la escala PANSS no se obtienen resultados con significación estadística, aunque se ve que la tendencia es la mejoría de los síntomas, obteniéndose mejores puntuaciones en la escala tras pasado un año con el tratamiento. En un estudio realizado en Alemania se observan resultados similares^[81]. Su objetivo era comprobar la mejoría clínica a través de dos escalas, la EEAG y la WHO-5. Los resultados que obtuvieron fueron una mejoría significativa ($p < 0,05$) en ambas. En la EEAG los pacientes partían de una puntuación media de 47, subiendo a 60,2 tras seis meses. Tras la obtención de los resultados estratificaron la muestra por edades, y se observó un aumento más pronunciado en los menores de 35 años. Este resultado apoya los obtenidos por otros estudios que también indican que la introducción temprana de Abilify Maintena supone un aumento de la calidad de vida con mejor control de la enfermedad^[77, 78,82]. Esto se puede explicar porque las agudizaciones repetidas de la enfermedad acaban dando paso a aumento de los síntomas

negativos y mayor deterioro cognitivo, convirtiendo a la esquizofrenia en una importante causa de discapacidad ^[1,7].

Una revisión reciente de varios estudios también recoge resultados similares^[82]. En su caso los estudios utilizaban la PANSS como escala para evaluar la evolución de los síntomas en el transcurso de la enfermedad tras empezar el tratamiento con aripiprazol de liberación prolongada. El resultado mostró mejoría sintomática en todos ellos, con un $p < 0,05$. Además, como estudios previos, estratifican por edad para comprobar la mayor eficacia a largo plazo en el caso de menores de 35 años, aunque se ve la tendencia a la mejoría, las diferencias no son estadísticamente significativas.

La falta de adherencia y la interrupción del tratamiento están asociadas con un mayor riesgo de recaídas, lo que a su vez puede conducir a aumentos en los costes de atención médica, por ello creemos que las mejoras en la adherencia y la persistencia al tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia, como los observados en el contexto de este estudio, son clínicamente significativos. Estos hallazgos son consistentes con estudios previos que han observado una mejor adherencia, persistencia más larga y menores costes médicos asociados con el uso de aripiprazol inyectable de acción prolongada en un entorno observacional del mundo real ^[98,99].

Aproximadamente un 40% de los pacientes no son adherentes al tratamiento, lo que conlleva mayor número de brotes psicóticos con necesidad de hospitalizaciones^[63,77,78]. Las causas son variadas, como por ejemplo falta de conciencia de enfermedad, efectos secundarios de la medicación, déficit cognitivo, abuso de drogas, mala relación médico-paciente... En nuestra muestra observamos que en un número elevado de pacientes coexiste abuso de drogas, siendo las más frecuentes cannabis (35%) y alcohol (25%). Principalmente la causa más importante por la cual se comenzó el tratamiento con Abilify Maintena fue por falta de adherencia a la medicación, lo que concuerda con estos estudios que relacionan abuso de drogas y poca conciencia de enfermedad con mal seguimiento del tratamiento. A pesar de que tras la introducción del inyectable no se redujo el consumo de drogas, se observa menor número de recaídas a través de menor número de hospitalizaciones al año, lo que apoya que tener una dosis de fármaco estable en sangre es esencial para el correcto control de la enfermedad. Esto lo conseguimos con los inyectables de liberación prolongada.

La adherencia al tratamiento con Abilify Maintena es alta, siendo de aproximadamente un 74% ^[86] o 75,1% ^[53]. Sin embargo en un estudio naturalístico ha sido de 55,2% ^[92] tras un año con el tratamiento, quizá sea por el tipo de estudio utilizado. Un factor muy importante a la hora de evaluar los resultados es el tipo de estudio que se haya utilizado. En general, los naturalísticos reflejan la mejor la situación de la práctica clínica diaria^[75,76]. A pesar de este resultado, estudios naturalísticos posteriores han encontrado mejores datos de adherencia con el aripiprazol inyectable, llegando al 82% tras seis meses de tratamiento ^[81].

El riesgo de recaída a pesar del buen cumplimiento del tratamiento, se estima que se encuentre sobre un 21,1% a los nueve meses de conseguir la estabilización ^[91].

La disminución del número de hospitalizaciones y reducción del número de días de ocupación de cama hospitalaria disminuye sin duda los costes directos asociados a la enfermedad. Así mismo, el mejor control de los síntomas con menor riesgo de deterioro cognitivo mejoran la calidad de vida del paciente, mejorando su actividad social y laboral, lo

que también disminuye los costes indirectos. Como se ha visto en este estudio a través de la escala EEAG, tras un año a tratamiento con el inyectable los pacientes refieren mejoría a nivel social y laboral. También es fundamental acompañar el tratamiento farmacológico con rehabilitación de habilidades sociales y rehabilitación familiar ^[33-36].

Esta reducción de los costes es incluso más pronunciada en el caso de Abilify Maintena en comparación con otros inyectables como el de la paliperidona, tal y como se demuestra en un estudio observacional realizado en Reino Unido ^[98].

En cuanto a los efectos adversos, observamos que el más frecuente en nuestra muestra ha sido la disfunción sexual (2%), algo que también se ha visto en otros estudios ^[100-103]. Además otros de los efectos adversos más frecuentes han sido fatiga y somnolencia. Por lo general estos son los más frecuentes, y además de otros como la acatisia, insomnio, ansiedad, dolor de cabeza, náuseas ^[52,53,54,91].

Los otros antipsicóticos atípicos producen sobre todo efectos adversos como ganancia de peso y síndrome extrapiramidal, lo cual favorece el abandono del tratamiento o el cambio de antipsicótico. Incluso producen aumento de prolactina, como observamos en un estudio que compara la paliperidona de liberación prolongada frente al aripiprazol de liberación prolongada. Vemos que tras seis meses los niveles de prolactina en aquellos pacientes a tratamiento con paliperidona presentan una media de prolactina de 954,11 mIU/L, frente a una media de 254 mIU/L en aquellos con aripiprazol. El rango de normalidad se sitúa en menos de 425 mIU/L en caso de los hombres y menos de 850 mIU/L en mujeres. Por lo tanto vemos el marcado aumento de los niveles en el caso de la paliperidona, mientras que los pacientes con aripiprazol se mantienen en rangos normales, haciendo a este último mejor tolerado y por lo tanto asumimos que con menor riesgo de abandono ^[98].

Con respecto a la ganancia de peso y a la producción de síndrome metabólico, el aripiprazol es uno de los antipsicóticos que menos lo producen como efecto secundario. Esto se debe a una menor afinidad al receptor H1 ^[38,55], uno de los principales implicados en la patogenia de este efecto secundario.

El estudio QUALIFY ^[104] tenía como objetivo comparar los inyectables de paliperidona y aripiprazol, y el resultado mostró la superioridad de Abilify Maintena en relación a la calidad de vida frente a aquellos pacientes a tratamiento con paliperidona de liberación prolongada. La principal causa para dejar el estudio fueron los efectos adversos, siendo más acusado en el caso de la paliperidona (19,7%) que del aripiprazol (11,1%). Por lo tanto se confirma la mayor mejoría de los síntomas y la efectividad de aripiprazol de liberación prolongada en su dosis de 400mg cada 28 días.

La mayoría de los pacientes presentan un elevado grado de satisfacción con la nueva formulación y una mejora de la calidad de vida. Ninguno de los 20 pacientes de nuestro estudio dejó el inyectable tras el año de seguimiento realizado ni mostró deseo de cambiar de tratamiento.

Actualmente hay suficiente evidencia para recomendar la introducción de Abilify Maintena desde el principio de la enfermedad, y no solo como último recurso ante las recaídas y difícil manejo ^[77,78,81,82,104].

6. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio en el Área Sanitaria de Vigo apoyan los resultados obtenidos en los estudios realizados hasta el momento en otros lugares. Por un lado se observa una disminución del número de hospitalizaciones anuales, así como del número medio de días que están hospitalizados. Por lo tanto hay menos exacerbaciones de la enfermedad, lo que se podría explicar por una mayor adherencia al tratamiento. El porcentaje de buen cumplimiento es alto, y apenas se registran efectos adversos con Abilify Maintena. Los síntomas positivos van disminuyendo y los negativos atenuándose, mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Esto podemos suponer que condiciona un descenso de los costes tanto directos como indirectos asociados a la enfermedad, por un lado por un menor número de hospitalizaciones y de asistencia a urgencias, y por otro lado por la posibilidad de reinserción social y laboral.

Sin embargo, al no haber un grupo control con el que poder comparar resultados solo podemos asumir que la mejoría sea debida a la introducción de Abilify Maintena, que conlleva mayor adherencia y estabilidad de los niveles de fármaco en sangre, reduciendo así la desestabilización de la enfermedad. En un estudio con un mayor periodo de vigilancia post exposición se podría evaluar si realmente a largo plazo se consigue disminuir los síntomas negativos y lograr mejor adaptación de estos pacientes en el ambiente social, laboral y educativo. Además sería interesante estratificar por edades para comprobar si la introducción del inyectable antes de los 35 años supone un aumento de la mejoría de la calidad de vida.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS (2011). Informe mundial sobre la discapacidad. Ginebra, organización mundial de la salud.
2. Morel A. (1860). *Traité des maladies mentales*. París. Chez-Baillière, 2.ª ed.
3. Kraepelin, Emil. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 6ª. Leipzig: J.A. Barth, 1899.
4. Álvarez, J.M. (1996). La invención de las parafrenias. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 16 (57), 75-85.
5. Novella Enric J., Huertas Rafael. El Síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la Conciencia Moderna: Una Aproximación a la Historia de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud*. 2010; 21(3): 205-219.
6. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge T et al. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biological Psychiatry*. 2018;83(6):492-498.
7. Ruiloba, Julio Vallejo. *Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría*. Barcelona: Elsevier, 2015.
8. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511, 421-427.
9. A., Bialas, A., de Rivera, H. et al. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 530, 177–183.
10. Pouget, Jennie. (2018). The Emerging Immunogenetic Architecture of Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 44, 993-1004.
11. Franke, B., Stein, J., Ripke, S. et al. Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: large-scale proof of concept. *Nat Neurosci* 19, 420–431 (2016).
12. *Toxoplasma gondii*: Biological Parameters of the Connection to Schizophrenia. Xiao J et al. *Schizophr Bull.* (2018).
13. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis. *Arch Gen Psychiat*. 2011;68:555–61.
14. Advanced paternal age and parental history of schizophrenia. Miller B, Suvisaari J, Miettunen J, Järvelin MR, Haukka J, Tanskanen A, Lönnqvist J, Isohanni M, Kirkpatrick B. *Schizophr Res*. 2011 Dec; 133(1-3):125-32. Epub 2011 Sep 19.
15. Nemeroff CB. Paradise lost: the neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect. *Neuron*. 2016;89:892–909.

16. Ehrenreich H. The impact of environment on abnormal behavior and mental disease. *EMBO Rep.* 2017.
17. Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L, Streit F, Tost H, Schuch P, et al. City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature.* 2011;474:498–501.
18. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. *J Clin Psychiatry.* 2007 Apr;68(4):604-10.
19. Glutamate hypothesis in schizophrenia. Uno Y et al. *Psychiatry Clin Neurosci.* (2019)
20. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. *Neuron.* 2019 Apr 3;102(1):75-90.
21. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. Howes O et al. *J Psychopharmacol.* (2015)
22. Gómez Ayala A E. Esquizofrenia-Manejo farmacológico. *Offarm.* 2007 Junio; 26(6)
23. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. *Harrison Manual de Medicina Interna.* 19ª ed. México: McGraw-Hill Education; 2015.
24. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry.* Cambridge University Press; 2010;196(2):116–21.
25. Bushe C, Taylor M, Haukka J. Mortality in Schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology.* 2012;26(9):1285-1285.
26. Yon, V & Loas, Gwenole & Noisette, C. (2000). Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients. *L'Encéphale.* 26. 32-41.
27. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors. *British Journal of Psychiatry.* Cambridge University Press; 2005;187(1):9–20.
28. Parés-Badell O, Barbaglia G, Jerinic P, Gustavsson A, Salvador-Carulla L, Alonso J. Cost of Disorders of the Brain in Spain. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e105471.
29. Giménez C. Bases moleculares de la esquizofrenia. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia.* [revista en internet]; 2012; 78(4) [acceso 26 diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ranf.com>
30. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.* Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.

31. Clasificación Internacional de Enfermedades. 10 ed. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018.
32. Hales, Robert E., Yudofsky, Stuart C. y Talbott, John A. Tratado de psiquiatría. Barcelona : Ancora SA, 1996.
33. Vidal Gutiérrez D, Saldivia S, Grandón Fernández P, Inostroza Rovegno C. Effectiveness of behavioural family therapy in people with schizophrenia: a randomized, controlled clinical trial. 2020.
34. Gaebel W, Riesbeck M, Wobrock T. Schizophrenia guidelines across the world: a selective review and comparison. *Int Rev Psychiatry*. 2011;23(4):379–87.
35. Lipskaya-Velikovsky L, Krupa T, Silvan-Kosovich I, Kotler M. Occupation-focused intervention for in-patient mental health settings: Pilot study of effectiveness. *Journal of Psychiatric Research*. 2020;125:45-51.
36. Ruiz-Iriondo M, Salaberria K, Polo-López R, Iruin Á, Echeburúa E. Improving clinical symptoms, functioning, and quality of life in chronic schizophrenia with an integrated psychological therapy (IPT) plus emotional management training (EMT): A controlled clinical trial. *Psychotherapy Research*. 2019;:1-13.
37. Gelder MG, López-Ibor JJ, Andreasen N. Tratado de Psiquiatría. 1a ed. Barcelona: Ars Médica; 2003.
38. Cortés Morales B. Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*. 2011;31(2):303-320.
39. Yasuda Y, Kikuchi T et al. 7-[3-(4-[2,3-Dimethylphenyl]piperazinyl)propoxy]-2(1H)-quinolinone (OPC-4392), a presynaptic dopamine autoreceptor agonist and postsynaptic D2 receptor antagonist. Japón, 1988.
40. Keck P, Marcus R, Tourkodimitris S et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 1651-1658.
41. Keck P, Calabrese J, McQuade R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67: 626-637.
42. Keck P, Calabrese J, McQuade R et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in Bipolar I Disorder: a 100-week double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 1480-1491.
43. Sachs G, Sanchez R, Marcus R et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacology*. 2006; 20: 536-546
44. Vieta E, T’joen C, McQuade R, Carson W, Marcus R, Sanchez R et al. Efficacy of Adjunctive Aripiprazole to Either Valproate or Lithium in Bipolar Mania Patients Partially

Nonresponsive to Valproate/Lithium Monotherapy: A Placebo-Controlled Study. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(10):1316-1325.

45. Keck P, Orsulak P, Cutler A, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus R et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: A randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *Journal of Affective Disorders*. 2009;112(1-3):36-49.

46. Dillenschneider A, Sanchez R, McQuade R.D, Torbeyns A. Aripiprazole monotherapy in acute bipolar I mania: a randomized, placebo- and haloperidol-controlled study (CN138-162). Poster presented at WEBP, Strasbourg, France, 13-15 December, 2007.

47. Vieta E, Bourin M, Sanchez R et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania. *Brit J of Psychiatry*. 2005; 187: 235-242

48. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an Antipsychotic With a Novel Mechanism of Action, and Risperidone vs Placebo in Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):681–690

49. Millan MJ .Improving the treatment Of Schizophrenia: focus serotonin (5-HT1A) receptors. *JPharmacol Exp Ther* .2000;295:853-861.

50. El-Sayeh H, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006.

51. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 27 diciembre 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/04276007/P_04276007.html

52. Vanni N, Inzerillo M. Aripiprazole: A New Antipsychotic Agent with a Unique Mechanism of Action. *P&T*. 2003;28(4):251-253.

53. Kane J, Sanchez R, Perry P, Jin N, Johnson B, Forbes R et al. Aripiprazole Intramuscular Depot as Maintenance Treatment in Patients With Schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;73(05):617-624.

54. Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, Vecchiotti R, Matarazzo I, Vellante F et al. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(10):1329-1347.

55. Shapiro D, Renock S, Arrington E, Chiodo L, Liu L, Sibley D et al. Aripiprazole, A Novel Atypical Antipsychotic Drug with a Unique and Robust Pharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(8):1400-1411.

56. Martin JR, Bos M, Jenck F, Moreau J, Mutel V, Sleight AJ et al (1998). 5-HT_{2C} receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. *J Pharmacol Exp Ther* 286: 913–924

57. Fitzgerald LW, Burn TC, Brown BS, Patterson JP, Corjay MH, Valentine PA et al (2000). Possible role of valvular serotonin 5HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol* 57: 75–81.
58. Velázquez Pérez, J. M., and C. Marsal Alonso. Trastornos del movimiento inducidos por fármacos. *Rev Neurol* 48.Supl 1 (2009): S57-S60.
59. Suzuki H, Hibino H, Takaya A, Inoue Y. The effect of aripiprazole once-monthly 300 mg in maintenance therapy for schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020;47:101847.
60. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 27 diciembre 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/113882004/P_113882004.html
61. Raoufinia A, Baker RA, Eramo A, et al. Initiation of aripiprazole once-monthly in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(3):583–92.
62. Roca M, Canas F, Olivares J, Rodriguez A, Giner J. Treatment adherence in schizophrenia. Spanish clinical consensus. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35 1 Suppl:1-6.
63. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Díaz-Marsá M et al. Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2019;12(2):92-105.
64. Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry*. 2013;13:340.
65. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. NICE guidelines [cg178]: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
66. Work Group on Schizophrenia. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Washington: American Psychiatric Association; 2019.
67. Hamann J, Kissling W. S. H. Checking the plausibility of psychiatrists arguments for not prescribing depot medication. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(9):1506-10.
68. Heres S, Hamann J, Mendel R, et al. Identifying the profile of optimal candidates for antipsychotic depot therapy A cluster analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(8):1987–93.
69. Kane JM. Attitudinal barriers to prescribing LAI antipsychotics in the outpatient setting: communicating with patients, families, and caregivers. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(12):e33.

70. Berna F, Göritz A, Behr G, Moritz S. Pill or needle? Determinants of the preference for long-acting injection over oral treatment in people facing chronic illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020;98:109798.
71. Heres S, Schmitz FS, Leucht S, Pajonk FG. The attitude of patient towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22:275---82.
72. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane J, Correll C. Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2013;74(10):957-965.
73. Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic longacting injections V. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Psychiatry*. 2009;52:S20–28.
74. Miyamoto S, Wolfgang Fleischhacker W. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia. *Current Treatment Options in Psychiatry*. 2017;4(2):117-126.
75. Alphas L, Schooler N, Lauriello J. How study designs influence comparative effectiveness outcomes: The case of oral versus long-acting injectable antipsychotic treatments for schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2014;156(2-3):228-232.
76. Kane J, Kishimoto T, Correll C. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2013;66(8):S37-S41.
77. Biagi E, Capuzzi E, Colmegna F, Mascarini A, Brambilla G, Ornaghi A et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Literature Review and Practical Perspective, with a Focus on Aripiprazole Once-Monthly. *Advances in Therapy*. 2017;34(5):1036-1048.
78. Viala A, Cornic F, Vacheron M. Treatment Adherence with Early Prescription of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Recent-Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Research and Treatment*. 2012;2012:1-5.
79. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res*. 2014;152(2–3):408–14.
80. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):692–699.
81. Schöttle D, Janetzky W, Luedecke D, Beck E, Correll C, Wiedemann K. The use of long-acting Aripiprazole in a multi-center, prospective, uncontrolled, open-label, cohort study in Germany: a report on global assessment of functioning and the WHO wellbeing index. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1).

82. Madera J, Such P, Zhao C, Baker R. Symptomatic stability with aripiprazole once-monthly: efficacy analyses from acute and long-term studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019;Volume 15:1593-1604.
83. Robins LN, Regier DA. *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study*. Free Press; 1991.
84. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu H-G, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*. 1996;276(4):293-9.
85. Kessler R. Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51(1):8.
86. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry*. 2014;205:135–144..
87. Ishigooka J, Nakamura J, Fujii Y, Iwata N, Kishimoto T, Iyo M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole. *Schizophr Res*. 2015;161:421–428. doi: 10.1016/j.schres.2014.12.013
88. Potkin SG, Raoufinia A, Mallikaarjun S, Bricmont P, Peters-Strickland T, Kasper W, et al. Safety and tolerability of once monthly aripiprazole treatment initiation in adults with schizophrenia stabilized on selected atypical oral antipsychotics other than aripiprazole. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:1241–1251. doi: 10.1185/03007995.2013.821973.
89. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker RA, Hertel P, Eramo A, Jin N, et al. Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:1254–1260. doi: 10.4088/JCP.14m09168
90. Fleischhacker WW, Sanchez R, Johnson B, Jin N, Forbes RA, McQuade R, et al. Long-term safety and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28:171–176.
91. Mustafa S, Bougie J, Miguelez M, Clerzius G, Rampakakis E, Proulx J et al. Real-life assessment of aripiprazole monthly (Abilify Maintena) in schizophrenia: a Canadian naturalistic non-interventional prospective cohort study. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1).
92. Kane JM, Sanchez R, Zhao J, Duca AR, Johnson BR, McQuade RD, et al. Hospitalisation rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. *J Med Econ*. 2013;16:917–925. doi: 10.3111/13696998.2013.804411
93. Kahn RS, Giannopoulou A. 2015. The safety, efficacy and tolerability of Abilify Maintena for the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 15:969–981.

94. Ballon J, Stroup TS. 2013. Polypharmacy for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 26:208–213.
95. Di Lorenzo R, Ferri P, Cameli M, Rovesti S, Piemonte C. 2019. Effectiveness of 1-year treatment with long-acting formulation of aripiprazole, haloperidol, or paliperidone in patients with schizophrenia: retrospective study in a real-world clinical setting. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 15:183–198.
96. Fleischhacker WW, Uchida H. 2014. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharm*. 17:1083–1093.
97. Taylor D, Sparshatt A, Amin F, Osborne I, Dzahini O, Hughes G et al. Aripiprazole long-acting injection – a mirror image study of its effects on hospitalisation at one year. *Journal of Psychopharmacology*. 2017;31(12):1564-1569.
98. Hodgson R. Evaluating the cost and clinical effectiveness of long-acting, injectable aripiprazole and paliperidone palmitate once a month in a real-world setting. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2019;Volume 11:517-524.
99. Wilson M, Gutierrez B, Offord S, Blanchette C, Eramo A, Earnshaw S et al. Inpatient resource use and costs associated with switching from oral antipsychotics to aripiprazole once-monthly for the treatment of schizophrenia. *Drugs in Context*. 2016;5:1-10.
100. Montejo AL, Riesgo Y, Luque J, Barber I; Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. 2010. Observational, open-label, prospective multicenter study of sexual function in patients starting treatment with aripiprazole. *Actas Esp Psiquiatr*. 38:13–21.
101. The Role of Atypical Antipsychotics in Sexuality: Road to Recovery in Schizophrenia. Adam RL et al. *Curr Drug Targets*. (2018)
102. The facts about sexual Dysfunction in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings. de Boer MK et al. *Schizophr Bull*. (2015)
103. Aripiprazole for drug-induced sexual dysfunction in schizophrenic males. Gao LJ et al. *Zhonghua Nan Ke Xue*. (2017).
104. Naber D, Hansen K, Forray C, Baker R, Sapin C, Beillat M et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2015;168(1-2):498-504.

8. ANEXOS

ANEXO 1: EEAG

Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG) – DSM – IV

Hay que considerar la actividad psicológica, social y laboral a lo largo de un hipotético *continuum* de salud-enfermedad. No hay que incluir alteraciones de la actividad debidas a limitaciones físicas (o ambientales).

Código (Nota: Utilizar los códigos intermedios cuando resulte apropiado, p. ej., 45, 68, 72.)

100 – 91	Actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida, es valorado por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas. Sin síntomas.
90 – 81	Síntomas ausentes o mínimos (p. ej., ligera ansiedad antes de un examen), buena actividad en todas las áreas, interesado e implicado en una amplia gama de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos (p. ej., una discusión ocasional con miembros de la familia).
80 – 71	Si existen síntomas, son transitorios y constituyen reacciones esperables ante agentes estresantes psicosociales (p. ej., dificultades para concentrarse tras una discusión familiar); sólo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar (p. ej., descenso temporal del rendimiento escolar).
70 – 61	Algunos síntomas leves (p. ej., humor depresivo e insomnio ligero) o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., hacer novillos ocasionalmente o robar algo en casa), pero en general funciona bastante bien, tiene algunas relaciones interpersonales significativas.
60 – 51	Síntomas moderados (p. ej., afecto aplanado y lenguaje circunstancial, crisis de angustia ocasionales) o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., pocos amigos, conflictos con compañeros de trabajo o de escuela).
50 – 41	Síntomas graves (p. ej., ideación suicida, rituales obsesivos graves, robos en tiendas) o cualquier alteración grave de la actividad social, laboral o escolar (p. ej., sin amigos, incapaz de mantenerse en un empleo).
40 – 31	Una alteración de la verificación de la realidad o de la comunicación (p. ej., el lenguaje es a veces ilógico, oscuro o irrelevante) o alteración importante en varias áreas como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo (p. ej., un hombre depresivo evita a sus amigos, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un niño golpea frecuentemente a niños más pequeños, es desafiante en casa y deja de acudir a la escuela).
30 – 21	La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o alucinaciones o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio (p. ej., a veces es incoherente, actúa de manera claramente inapropiada, preocupación suicida) o incapacidad para funcionar en casi todas las áreas (p. ej., permanece en la cama todo el día; sin trabajo, vivienda o amigos).
20 – 11	Algún peligro de causar lesiones a otros o a sí mismo (p. ej., intentos de suicidio sin una expectativa manifiesta de muerte; frecuentemente violento; excitación maniaca) u ocasionalmente deja de mantener la higiene personal mínima (p. ej., con manchas de excrementos) o alteración importante de la comunicación (p. ej., muy incoherente o mudo).
10 – 1	Peligro persistente de lesionar gravemente a otros o a sí mismo (p. ej., violencia recurrente) o incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.

ANEXO 2: Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS).

<u>Escala Positiva (PANSS-P)</u>	
1. Delirios	1 2 3 4 5 6 7
2. Desorganización Conceptual	1 2 3 4 5 6 7
3. Alucinaciones	1 2 3 4 5 6 7
4. Excitación	1 2 3 4 5 6 7
5. Grandiosidad	1 2 3 4 5 6 7
6. Susplicacia/perjuicio	1 2 3 4 5 6 7
7. Hostilidad	1 2 3 4 5 6 7
<u>Escala Negativa (PANSS-N)</u>	
1. Embotamiento afectivo	1 2 3 4 5 6 7
2. Retraimiento emocional	1 2 3 4 5 6 7
3. Contacto pobre	1 2 3 4 5 6 7
4. Retraimiento social	1 2 3 4 5 6 7
5. Pensamiento abstracto	1 2 3 4 5 6 7
6. Fluidez de la conversación	1 2 3 4 5 6 7
7. Pensamiento estereotipado	1 2 3 4 5 6 7

<u>Psicopatología General (PANSS-PG)</u>	
1. Preocupación somática	1 2 3 4 5 6 7
2. Ansiedad	1 2 3 4 5 6 7
3. Sentimientos de culpa	1 2 3 4 5 6 7
4. Tensión motora	1 2 3 4 5 6 7
5. Manierismos / posturas	1 2 3 4 5 6 7
6. Depresión	1 2 3 4 5 6 7
7. Enlentecimiento motor	1 2 3 4 5 6 7
8. Falta de colaboración	1 2 3 4 5 6 7
9. Pensamientos inusuales	1 2 3 4 5 6 7
10. Desorientación	1 2 3 4 5 6 7
11. Atención deficiente	1 2 3 4 5 6 7
12. Ausencia de insight	1 2 3 4 5 6 7
13. Trastornos de la volición	1 2 3 4 5 6 7
14. Control deficiente de los impulsos	1 2 3 4 5 6 7
15. Ensimismamiento	1 2 3 4 5 6 7
16. Evitación social activa	1 2 3 4 5 6 7

Bases para la valoración:

1. Ausente
2. Mínimo
3. Ligero
4. Moderado
5. Moderado severo
6. Severo
7. Extremo